

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N°

1015

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

LAVIOLLE Jean

né le 2 Janvier 1942 à PARIS XVème

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES LOCALISATIONS GASTRIQUES ET PLEURALES

DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION)

Président: Monsieur CL. LAROCHE, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

LAVIOLLE Jean

né le 2 Janvier 1942 à PARIS XV ème

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES LOCALISATIONS GASTRIQUES ET PLEURALES

DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION)

Président : Monsieur CL. LAROCHE, Professeur



A toute ma famille et, plus particulièrement :

- à mes parents pour l'aide constante et attentive
qu'ils m'ont apportée au cours de mes études,

- à mon frère

avec toute mon affection.

A ma femme

A Melle G. TACHON

A tous mes Amis

A Monsieur le Professeur Claude LAROCHE

Médecin de l'Hôpital Cochin

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui, pendant mon stage d'Externe dans son Service,
m'a fait bénéficier de la chaleur et de la qualité
de son enseignement.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de ma profonde reconnaissance pour avoir accepté la
Présidence de cette thèse, dont il m'a suggéré l'étude.

A Monsieur le Docteur René CAQUET

qui m'a conseillé et guidé dans ce travail.

En témoignage de mes sincères remerciements
et de ma respectueuse sympathie.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551504_0008

A Monsieur le Docteur Etienne GOUFFIER

dont l'aide me fut précieuse dans la rédaction de
cette observation.

A mes Maîtres d'Externat dans les Hôpitaux de Paris :

Messieurs les Professeurs :

F. FLABEAU

A. MEYER

M. CONTE

J. CANIVET

C. MACREZ

J. CAMBIEZ

R. MALLET

J. GRASSET

P L A N

- Introduction
- Historique
- Chapitre I : L'Observation
- Chapitre II : La discussion
 - I)- Cancer et macroglobulinémie
 - II)- Réaction dysglobulinémiques des affections hématologiques malignes
 - III)- Augmentation des Ig.M dans des affections bénignes
 - IV)- Etude cyto-génétique; formes familiales
- Chapitre III : Les localisations gastriques de la maladie de Waldenström
 - I)- Les 6 autres observations retrouvées dans la littérature
 - II)- Commentaires :
 - A)- les lésions gastriques non spécifiques
 - B)- les lésions spécifiques
- Chapitre IV : Les localisations pleuro-pulmonaires de la maladie de Waldenström
 - I)- Les manifestations infectieuses
 - II)- Le processus spécifique d'infiltration
 - A)- ganglionnaire
 - B)- parenchymateuse
 - C)- bronchique
 - D)- pleurale
 - III)- La pathologie respiratoire associée
- Chapitre V : Pronostic et traitement
 - I)- Le pronostic
 - A)- d'ensemble
 - B)- incidence des localisations gastriques et pleuro-pulmonaires
 - II)- Le traitement
- Conclusions

I N T R O D U C T I O N

Décrite pour la première fois il y a 26 ans, la macroglobulinémie fut longtemps considérée comme une affection rare.

Aujourd'hui, le développement de l'immunoelectrophorèse en multiplie les cas, et il importe de savoir la reconnaître sous les multiples aspects qu'elle réalise.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de rapporter une observation de maladie de Waldenström à localisations gastrique et pleurale, et de la confronter avec les données de la littérature.

H I S T O R I Q U E

L'histoire de la macroglobulinémie ne peut commencer en 1944 que si l'on rapporte les travaux préalables:

- de Mac Farlane en 1935 et de Pedersen en 1938 qui ont mis au point l'étude des protéines plasmatiques par ultracentrifugation,

- et de Röhr en 1938 qui a décrit le "lymphocyte réticulaire" avant que la maladie ne soit individualisée.

En 1944, le Suédois Jan Waldenström publie sous le titre de :

" Incipiens myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia: a new syndrom " (106)

deux observations de malades présentant:

une anémie, un syndrome hémorragique, une hypertrophie ganglionnaire, de la fièvre et une fibrinogénopénie.

Il met en évidence à l'ultracentrifugation, chez ces deux hommes âgés, des globulines de haut poids moléculaire.

En 1948, à la suite de six nouvelles observations, il décrit la maladie qui porte son nom comme une entité nosologique.

En 1952, il reconnaît que la plasmocytose est cause, et non conséquence, de l'hyperglobulinémie.

La même année, Habich et Hassig présentent la première étude immunologique de la maladie. (53)

En 1953, l'analyse immunoelectrophorétique est mise au point en France d'après la méthode de Grabar et Williams.

Jean Bernard est, en 1952, le premier à décrire en France les "dysglobulinémies malignes hémorragipares" (12).

Ultérieurement, cette affection fait l'objet de nombreuses publications. Les macroglobulinémies ont été découvertes dans de très nombreuses circonstances, et on a tendance actuellement à considérer qu'il existe:

- d'une part, les macroglobulinémies primitives, idiopathiques ou maladie de Waldenström proprement dite, répondant à la description princeps de cet auteur;
- d'autre part, des macroglobulinémies secondaires à de nombreux processus pathologiques.

Parmi les derniers travaux parus, citons ceux de :

- Kappeler, Krebs et Riva (Suisse), portant sur 147 observations dont 21 personnelles (1957). (58)
- Michon et Streiff, portant sur 174 observations dont 7 personnelles (1959). (78 et 79)
- Olmer et Mongin, portant sur 200 observations dont 7 personnelles (1960). (83 et 84)
- Seligmann et Basch, portant sur plus de 300 observations dont 42 personnelles (1967). (6, 7, 98)

Les localisations pleuro-pulmonaires ont été décrites dès les premières observations. Quant aux localisations gastriques, avec vérification histologique, il faut attendre la publication de Cattani et Vesin en 1959 (29), pour en avoir le premier compte-rendu. Elles restent rares dans la littérature, au nombre de 7, y compris notre observation. Nous rapporterons, d'abord, cette dernière, et résumerons plus loin les autres cas publiés.

CHAPITRE I

O B S E R V A T I O N

Madame B..... Léa, 47 ans, est adressée dans le Service du Professeur LAROCHE le 14 Avril 1969 pour "bilan" d'une histoire assez complexe.

HISTOIRE de la MALADIE

- En 1957, cette malade a 35 ans, pèse 78 Kgs. pour 1 m.65. Elle se plaint pour la première fois de douleurs: de siège épigastrique à irradiations interscapulaires, influencées par les repas, mais dont la périodicité est peu nette (Printemps et Automne, après-midi et nuit).

- Pendant 4 ans, les douleurs persistent sans augmentation nette ni de la fréquence, ni de l'intensité. On note, cependant, une asthénie croissante et la perte de quelques kgs. Il n'y a pas de diarrhée.

- En Octobre 1961: les troubles s'accroissent très nettement. Des vomissements apparaissent dont certains sont sanglants. Il existe une anorexie importante, et un amaigrissement de 15 kgs.

- En Avril 1962: un transit gastro-intestinal est fait à Guéret le 29 Mars 1962. Il montre une image d'amputation manifestement néoplasique siégeant sur la grande courbure de l'estomac.

Une intervention est alors décidée. Elle est pratiquée le 24 Avril 1962 à l'hôpital de Guéret. Nous n'avons pas eu de compte-rendu écrit, mais uniquement oral: le chirurgien, en présence d'une volumineuse tumeur gastrique et de nombreux ganglions, s'est contenté d'une simple intervention exploratrice et a refermé, sans, malheureusement, faire de biopsie.

- L'année suivante: on se contente d'un traitement médical à visée "antimitotique" comportant une vitaminothérapie "B" par voie parentérale, et des injections de Trypanosa.

Ce traitement semble porter ses fruits !
L'asthénie diminue, l'anorexie régresse, il n'y a plus de vomissement et la malade reprend 7 kgs. en quelques mois.

- Le 10 Janvier 1964: le médecin de Madame B....., très intrigué, fait effectuer un nouvel examen radiographique. Sur ce dernier, les lésions de la grande courbure gastrique ont pris de l'extension et infiltrent maintenant la petite courbure.

Malgré cela, l'état de Madame B.... reste bon; elle a repris son activité. Elle souffre peu, et de façon tout-à-fait intermittente. Son poids reste stable à 54 kgs.

- Jusqu'en 1968: on ne note donc aucun changement dans l'état de cette malade, si ce n'est quelques poussées de fièvre que rien n'explique, et la survenue d'infections à répétition de la sphère O.R.L. dont la fréquence va aller en augmentant jusqu'en Septembre 1968.

- En Août 1968: survient un épisode respiratoire fébrile avec toux. Sur le cliché pulmonaire, il existe un comblement bilatéral des culs-de-sac pleuraux plus net à droite.

- En Octobre 1968: malgré un traitement antibiotique banal, les troubles se sont nettement accentués:

- fièvre à 39°,
- dyspnée majeure,
- sur un cliché de face du thorax: très volumineux épanchement pleural droit,
- la ponction retire un liquide citrin contenant:
 - 59 gr. d'albumine
 - plus de 60 % de lymphocytes
- aucune culture spécifique ne semble avoir été faite

Cette pleurésie est, néanmoins, considérée

comme tuberculeuse. Un traitement est institué comportant :

- streptomycine: un gramme 3 fois par semaine pendant une durée non précisée
- I.N.H. 400 milligrammes (jusqu'à l'hospitali-
- Corti-K 20 milligrammes) sation dans le Service

L'efficacité thérapeutique semble confirmer le diagnostic. La fièvre tombe et une radio pulmonaire, faite en Novembre 1968, montre la disparition presque totale de l'épanchement.

Le traitement est poursuivi mais de façon assez discontinue, surtout en ce qui concerne l'antibiothérapie.

- En Janvier 1969: la corticothérapie ayant été arrêtée, de nouveaux signes pulmonaires apparaissent, mais cette fois-ci à gauche. On intensifie le traitement, la corticothérapie est reprise à plus forte dose. Mais, alors, la régression n'est que partielle. La malade reste fébrile. Elle maigrit de façon considérable, passant de 49 à 37 kgs.

La V.S. est à 105/121, la N.F.S. est normale.

Tout cela inquiète le médecin traitant, et le Docteur Uro, appelé en consultation, décide de confier la malade au Professeur Laroche. Elle rentre dans le Service le 15 Avril 1969.

*
* *

ANTECEDENTS

Malade sans Profession

- Personnels: - médicaux: maladies infantiles; oreillons à 32 ans,
- chirurgicaux: appendicectomie à 13 ans,
- O.R.L.: sinusite depuis 1959, opérée en Décembre 1968
- obstétricaux: R.A.S. un fils bien portant, né en 1947
- Familiaux: - R.A.S.

*
* *

EXAMEN à l'ENTRÉE

Il s'agit d'une malade dont l'amaigrissement est impressionnant, pesant 37 kgs., pratiquement grabataire. La température est à 38°5. On note :

- un syndrome d'épanchement de la base gauche, remontant à l'omoplate, mal supporté, entraînant: une polypnée à 40, une toux incessante, une tachycardie à 130;
- une hépatomégalie très importante, mesurant 20 cm. sur la ligne mamelonnaire, ferme, lisse, indolore, au bord inférieur mousse;
- une splénomégalie, débordant d'un travers de main le rebord costal, semblant avoir conservé sa forme;
- l'abdomen est souple, il n'y a pas de circulation veineuse collatérale, pas d'ascite, pas d'oedèmes des membres inférieurs. Les fosses lombaires sont libres;
- il existe une micropolyadénopathie, et dans le territoire inguinal gauche on palpe un ganglion plus volumineux, de la taille d'une noisette, dur et non adhérent.

La malade signale que, lors des poussées fébriles survenues dans l'année qui a précédé l'hospitalisation, elle a constaté l'existence d'adénopathies qui ont, ensuite, régressé.

- l'examen neurologique, cardio vasculaire, et cutané, est normal;
- on note, enfin, une amyotrophie importante, mise au compte de 6 mois de corticothérapie car prédominant aux racines.

*
* *
.

UN CERTAIN NOMBRE d'EXAMENS BIOLOGIQUES ONT ÉTÉ
PRATIQUES DANS les 8 JOURS SUIVANT l'ADMISSION

- V.S. 115/118 (16-4-69)
- Urée..... 0,20 (g/l (16-4-69)
- Glycémie... 0,95)
- N.F.S. : G.R. 4.180.000 (
- Hb. 70 % }
- V.G. 0,85 }
- G.B. 12.000 : } 16-4-69)
- neutrophiles.... 79 % }
- lymphocytes..... 16 % }
- monocytes..... 5 % }
- Hématocrite : 35 % (24-4-69)
- Taux de prothrombine : 76 % (18-4-69)
- Electrophorèse des protéines (18-4-69)
 - Protides totaux : 89 g/l
 - S.A..... 33,5 %
 - Alpha-1..... 4,5 %
 - Alpha-2..... 4,5 %
 - Beta..... 14,5 %
 - Gamma..... 43,5 %
- "Bilan" hépatique (18-4-69)
 - Bilirubine..... 8 mg.
 - Cholestérol total 1 gr. 40
 - Thymol..... 12
 - Kunkel-zinc..... 57
 - Kunkel-phénol.... 5
 - Hanger..... +++++
 - S.G.O.T. 20
 - S.G.P.T. 12
 - Phosphatases :
 - alc. 2,5 (N = 0,8 - 3)
 - ac. 0,35
- B.S.P. : P₁ : 0,084
- P₂ : 0,024
- (N : 0,145 ml/min.)
- Fer sérique.... : 70 microgr. % (24-4-69)
- E.C.G. : normal (16-4-69)
- Ionogramme sanguin :
 - Na⁺ : 130
 - K⁺ : 3,8
 - Cl⁻ : 99
 - CO₃H⁻ : 22

Une immunoelectrophorèse est demandée pour identifier ce pic gamma-globulinémique, dont l'étroitesse et l'importance évoquent d'emblée une globuline anormale.

Cette malade posait donc un problème diagnostique important, mais qui ne put être résolu dans l'immédiat car,

- le 18-4-69 surviennent :

- une fièvre à 40°
- un point de côté
- gêne respiratoire intense

évoquant une surinfection de l'épanchement confirmée par l'examen du liquide pleural :

- liquide trouble et épais, Rivalta +
- albumine 75 gr. o/oo
- pas de germe à l'examen direct
- culture négative (mais on a retrouvé du staphylocoque dans les crachats)
- sucres : 0,45 gr/l
- chlorures: 5,90 gr/l
- cytologie:
 - polynucléaires ± altérés...46
 - lymphocytes.....17
 - "cellules ??"......37
 - 100

Le traitement institué comporte:

- une ponction évacuatrice (1 lit.100)
- Celestene: 2 ampoules I.M. /24 h. puis par voie buccale
- Totapén : 3 gr/j.
- Gentalline: 80 mg/j

soit, une antibiothérapie massive par voie veineuse associée à une corticothérapie, tout en maintenant la chimiothérapie antituberculeuse.

Le traitement est efficace. La fièvre tombe en quelques jours. L'épanchement se résorbe progressivement et ne posera plus de problème par la suite. La corticothérapie est arrêtée le 17 Mai 1969 et une éruption urticarienne entraîne en même temps l'arrêt du Totapén et l'adjonction d'un traitement anti-histaminique.

AINSI PEUT-ON COMPLÉTER les INVESTIGATIONS

A)- La ponction sternale :

La moëlle est très riche en éléments, la formule est normale, excepté :

" la présence d'un placard de cellules extra-médullaires
" présentant des anomalies nucléaires, et dont l'aspect
" évoque plutôt une origine épithéliale. Il est difficile
" de conclure sur quelques éléments cellulaires".

B)- Examen cytologique du liquide pleural (22-4-69)

" Les frottis colorés selon la méthode de Papanicolaou
" et au M.G.G., apparaissent très riches en éléments
" cellulaires. De nombreux poly-nucléaires côtoient
" quelques cellules mesothéliales isolées ou en placards,
" sans anomalies majeures. Mais la population cellulaire
" sur de nombreux champs est presque exclusivement
" composée de cellules dont le noyau présente une aniso-
" kariose très importante, tandis que le cytoplasme est
" relativement réduit.

" Ces noyaux, parfois bourgeonnants, ont une chroma-
" tine souvent peignée, ailleurs répartie en mottes
" irrégulières plaquées contre la membrane nucléaire.

" Au M.G.G. le caractère réticulaire d'une telle
" prolifération est confirmé.

" Conclusions: les caractères cytologiques
" de cette prolifération sont, très vraisemblablement,
" ceux d'un réticulosarcome."

B')- Biopsie pleurale (22-4-69) faite par le
Dr. Castellain :

" Les fragments prélevés sont de structure histologi-
" quement variable. Certains ne présentent qu'un voile
" de fibrine associé à des éléments inflammatoires
" polymorphes, d'autres sont constitués de polynucléaires
" altérés recouvrant une plèvre épaissie. D'autres,
" enfin, réalisent une prolifération de nature réti-
" culaire: volumineuses trainées cellulaires denses
" fusant même dans la graisse environnante.

" Conclusions: Ces données histologiques
" confirment les données cytologiques. Il s'agit ici
" d'une prolifération de type réticulaire, surinfectée,
" et envahissant largement les structures pleurales."

C)- Transit gastro-duodénal (24-4-69)

Il montre une évolution assez extraordinaire.
En effet, l'extension des lésions s'est faite à l'ensemble
du corps gastrique; elles prennent maintenant l'aspect
d'une limite gastrique, intéressant surtout la région
antrale. On retrouve, de plus, une encoche lacunaire au
niveau de la grande courbure. On demande une fibroscopie.

D)- Immunoelectrophorèse (30-4-69) faite dans le
Service du Professeur Seligmann :

" Réaction de Sia positive.

" Précipitation des globulines dans le réservoir de
" départ. Augmentation des Ig.A et des Ig.G globulines.
" Importante augmentation de l'Ig.M. Autres fractions
" sensiblement normales.

" Conclusions : Macroglobulinémie au sens
" biologique du terme."

*
* *

Donc, à la fin du mois d' Avril 1969, on peut,
pour regrouper cet ensemble de faits dans un diagnostic
cohérent, envisager diverses hypothèses :

1°- Réticulo-sarcome initialement gastrique donnant
secondairement des lésions pleurales et pulmonaires.
Hypothèse assez satisfaisante d'autant que certains réticulo-
sarcomes peuvent s'accompagner d'une forte élévation des
gamma-globulines, voire même, d'une réaction macroglobuliné-
mique. Mais le caractère massif et franchement patholo-
gique de l'Ig.M plaiderait contre ce diagnostic.

2°- Association d'un cancer gastrique à évolution
très lente et d'une maladie de Waldenström, association
décrite dans 10 à 14 % des macroglobulinémies. Mais on
s'explique mal la lenteur de l'évolution de ce cancer

dont les premières manifestations remontent à 1957; et il resterait à expliquer les lésions pleurales, encore que l'hypothèse d'une métastase puisse toujours se discuter.

3°- Il est plus séduisant de réunir les lésions anatomiques et biologiques et d'évoquer une maladie de Waldenström à localisation initialement gastrique, suivie secondairement d'une localisation pleurale, et d'un syndrome biologique, fait exceptionnel mais déjà signalé.

Encore fallait-il, pour confirmer cette dernière hypothèse, retrouver les lésions histologiques caractéristiques :

- au niveau de l'estomac et de la plèvre,
- éventuellement, au niveau d'autres organes.

*
* * *

A)- UN CERTAIN NOMBRE d'EXAMENS VONT PERMETTRE, d'UNE PART, de CONFIRMER le DIAGNOSTIC de MACROGLOBULINEMIE et, d'AUTRE PART, d'AFFIRMER LA SPECIFICITE des DEUX LOCALISATIONS.

1°- La confirmation du diagnostic sera apportée par plusieurs examens:

a)- Une biopsie osseuse de la crête iliaque (14-5-69) met en évidence l'infiltration lymphoïde:

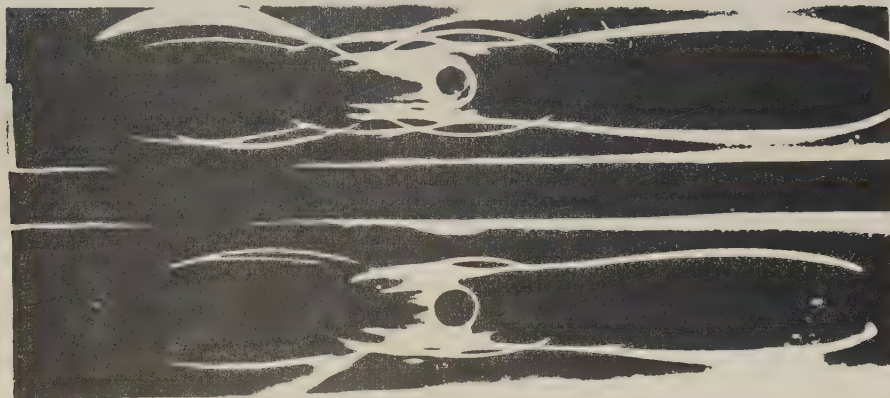
" Sur les onze sections du prélèvement étudié, aucune
" anomalie de la trame osseuse ou de la charpente
" réticulinique médullaire n'est décelable. La moëlle
" osseuse présente, hormis quelques petits foyers
" d'erythroblastose, une infiltration par des éléments de
" nature polymorphe: à prédominance lymphoïde, associée
" à quelques monocytes dystrophiques, de rares plasmocytes et quelques cellules réticulaires sans grande
" anomalie nucléaire.

" Les frottis confirment la présence de ces éléments
" polymorphes, lymphocytes, quelques monocytes et des
" cellules au noyau volumineux, à chromatine très
" grossière et difficiles à classer.

" L'aspect cytologique de cette moëlle osseuse est
" donc compatible avec une maladie de Waldenström, bien
" que de larges secteurs médullaires apparaissent normaux.
" (On ne retrouve pas ici la densité en éléments réticulaires notés sur les frottis pleuraux)."

b)- Une nouvelle immunoélectrophorèse faite par le Dr. Cerf (dans le Service du Professeur Conte) le 21 Mai 1969 montre : (Voir photo N° 1)

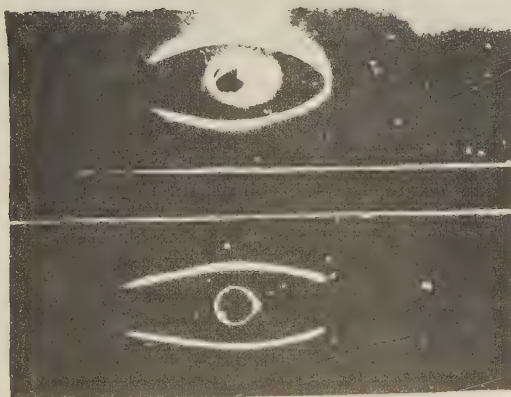
- une augmentation de l'Ig.G globuline
- Ig.A globuline normale
- augmentation modérée de l'Ig.M globuline qui précipite et dont le trait de précipitation montre une mobilité ralentie en agarose
- transferrine normale
- beta-1-A globuline augmentée
- haptoglobine augmentée
- alpha-2-M globuline légèrement diminuée
- lipoprotéines lentes et rapides à peu près normales
- alpha-1-antitrypsine normale
- diminution de l'albumine



Malade

Témoin

a) Immu-sérum anti sérum humain total



SÉRUM

ATL

b) Immu-sérum anti - I g M globuline

(1) Immunoélectrophorèse du 21/5/1970 faite par le
Docteur CERF (dans le Service du Professeur CCNTE)

Il n'y a donc pas de diminution des autres immunoglobulines comme c'est habituel dans les macroglobulinémies primitives de type Waldenström.

Résultat des dosages sériques des Ig.A, Ig.G, Ig.M, par la méthode d'immunodiffusion radiale de Mancini:

- Ig.A: 1,3 mg./ml. (N = 0,2 à 4)
- Ig.G: 17,6 mg./ml. (N = 6 à 15)
- Ig.M: 9,0 mg./ml. (N = 0,57 à 2)

2°- La spécificité des deux localisations sera prouvée par :

a)- En ce qui concerne la plèvre: la recoupe du bloc d'inclusion de la biopsie pleurale qui va montrer:

" Une prolifération cellulaire dont la majorité des
" éléments n'est plus de nature réticulaire mais
" lymphocytoïde ou, même, plasmocytaire. Ces éléments
" sont intimement associés à la prolifération réticulaire
" décrite précédemment."

b)- En ce qui concerne la localisation gastrique:
une gastrobiopsie :

1)- la gastroscope est faite le 8-5-69 (Dr. Pergola)

" Elle montre une infiltration très étendue allant
" jusqu'à la petite courbure et prenant toute la paroi
" postérieure de l'estomac. Cette infiltration est faite
" de nombreuses végétations irrégulières, blanchâtres,
" non hémorragiques. Toute cette région est rigide. En
" effet, pendant toute la durée de l'examen, il n'a pas
" été observé de contraction du corps gastrique.

" Dans un deuxième temps, on voit mieux avec le
" fibroscope d'Horschowitz, toutes les lésions végétantes
" et blanchâtres prédominant sur la face postérieure de
" l'estomac."

2)- résultat de la biopsie:

" La muqueuse gastrique, très atrophique, est profondé-
" ment altérée, tant au niveau de l'épithélium de
" surface que des quelques glandes prélevées : cellules dé-
" différenciées, noyaux présentant une anisocaryose
" manifeste et quelques mitoses. Mais les lésions les

" plus importantes siègent au niveau du chorion envahi
" par une prolifération cellulaire, dont les caractères
" nucléaires sont variables, tantôt lymphocytoïdes,
" ailleurs se rapprochant des plasmocytes, s'y associent
" de rares éléments réticulaires, sans anomalie nucléaire
" importante.

" Conclusions: infiltration lympho-plasmocytoïde du
" chorion et de la muqueuse gastrique superposable aux
" aspects rencontrés lors des localisations digestives
" de la maladie de Waldenström."

3)- la mise en évidence d'Ig.M globuline
dans le liquide intestinal apporte une confirmation supplé-
mentaire (Service du Professeur Debray, le 21-5-69)
(voir photo N° 2)

Utilisation d'un immun-serum de cheval anti-S.H.N.
et d'un immun-serum de lapin anti-Ig.M globuline.

" Par rapport au S.H.N. témoin, on note : en agarose,
" en présence de l'immun-serum anti-Ig.M globuline, une
" précipitation importante et atypique, à mobilité
" franchement anodique à partir du réservoir de départ.

" Cette immuno-précipitation Ig.M est très différente
" des traits Ig.M sériques du S.H.N. et du malade."

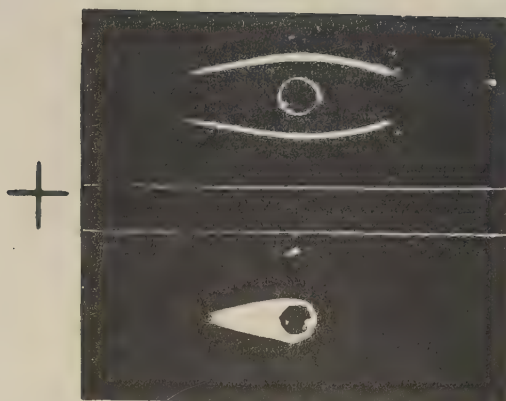
D'autre part, des dosages de l'Ig.A globuline
ont été faits dans la salive et dans le suc duodénal par
le Dr. Cerf:

- Ig.A salivaire : 1,4 mg./100 ml.

- Ig.A duodénale : 7,0 mg./100 ml.

Ces différents examens permettent donc d'affirmer
le diagnostic de maladie de Waldenström à localisation
initiale gastrique, à localisation secondaire pleurale,
l'apparition du syndrome biologique ayant été probablement
plus tardive.

Quant à la différence entre les Ig.M sérique et
intestinale, il est raisonnable de penser que leur poly-
mérisation était différente (plus importante et précoce
dans le serum que dans le liquide intestinal), le milieu
de diffusion employé étant le même dans les deux cas (agarose).



SAN

SATAN V

BRUCE

me en...

- (2) Immuno-électrophorèse du liquide intestinal
faite dans le Service du Professeur DEBRAY
le 21.5.1969 (à l'aide d'un immun-sérum de
 lapin anti I g M globuline)

B)- D'AUTRES EXAMENS ONT ÉTÉ PRATIQUÉS

1°- recherchant d'autres localisations

a)- des clichés panoramiques du squelette sont normaux.

b)- des scintigraphies hépatique et splénique ne font que confirmer l'hépto-splénomégalie, la fixation étant, dans les deux cas, homogène.

c)- une lymphographie par voie pédieuse bi-latérale:

" Les canaux lymphatiques sont médiocrement opacifiés
" avec diffusion lipiodolée (au niveau inguinal), mais
" il ne semble pas y avoir d'obstacle à leur niveau. Le
" canal thoracique est opacifié par endroits.

" 24 heures après l'injection, on observe:

" au niveau de la chaîne iliaque externe gauche, une
" hypertrophie modérée des ganglions, avec aspect
" microlacunaire et tatouage régulier évoquant une
" hémopathie maligne.

" Mais, cette hypertrophie n'est pas généralisée; en
" effet, les autres ganglions ont une taille normale.
" Par contre, à leur niveau (plus particulièrement pour
" les ganglions iliaques primitifs gauches et lombo-
" aortiques droits et gauches), on observe un aspect
" microlacunaire avec piqueté régulier et, parfois,
" des macrolacunes (par exemple au niveau du ganglion
" du promontoire gauche) et opacification parcellaire.

" Il n'y a pas de déviation des chaînes ganglionnaires
" ni d'image d'amputation évidente de tout un groupe
" ganglionnaire.

" Conclusions: l'aspect observé pourrait
" correspondre à une simple adénite. Cependant, ces
" microlacunes, avec tatouage régulier, généralisées
" avec, parfois, macrolacunes et injections parcellaires,
" et, surtout, l'aspect des ganglions iliaques externes
" gauches, évoquent le diagnostic d'hémopathie maligne
" sans pouvoir en préciser le type."

d)- Nous avons surtout recherché d'autres localisations digestives :

1)- un lavement baryté (9-5-69) est normal, il ne semble pas exister de lésion pariétale du cadre colique.

2)- un transit du grêle montre une modification inflammatoire des premières anses. Il n'y a pas de sténose ni d'image d'empreinte anormale.

3)- une rectoscopie faite jusqu'à 20 cm. est normale. On en profite pour faire :

4)- une biopsie rectale faite à 13 cm. (29-4-69) qui est également normale: la muqueuse rectale, discrètement atrophique, ne présente aucune infiltration atypique au niveau du chorion et de la sous-muqueuse, dans laquelle on peut identifier un seul follicule lymphoïde sans désorganisation architecturale.

5)- une biopsie de muqueuse duodénale ramène un fragment peu interprétable. Il existe, cependant, une duodénite subaigüe non spécifique.

6)- l'étude du fécalogramme n'a pas montré d'anomalie franche. Il n'y a, d'ailleurs, jamais eu de diarrhée:

- " Légère augmentation des lipides et des protides
- " dont l'origine est plus pancréatique que grêle.
- " Activité protéolytique nulle. Pourcentage bas d'azote
- " soluble. Potassium élevé."

2°- Nous avons également recherché d'autres stigmates de la maladie

a)- la crase sanguine est normale.

b)- les volumes plasmatique et globulaire sont dans les limites de la normale (il n'existe donc pas d'hyper-volémie plasmatique, et pas de fausse anémie).

c)- la recherche d'agglutinines par le test de Coombs est négative.

d)- la formule chromosomique est normale (cette étude a été faite dans le Service du Professeur Lejeune).

e)- il existe une albuminurie de 1,60 gr./24 h. L'électrophorèse en gélose des urines concentrées ne montre aucune anomalie (10-5-69).

Cette albuminurie n'a pas été retrouvée dans tous les examens. Le 8-5-69 il existait une protéinurie de Bence-Jones faiblement positive.

f)- l'examen du fond de l'oeil ne montre pas de courant granuleux mais, par endroits, des veines dilatées et de coloration plus foncée.

E V O L U T I O N

A)- Le 21 Mai 1969, on institue un traitement par le Chloraminophène à raison de 3 comprimés par jour. La corticothérapie est arrêtée en raison de l'amyotrophie et des androgènes sont prescrits.

Le traitement par le Chloraminophène est remarquablement bien toléré, une surveillance hématologique est pratiquée une fois par semaine. Elle ne décèle aucune anomalie.

B)- Au début du mois de Juin, la malade présente un épisode infectieux O.R.L., et, à l'examen, on découvre une sinusite banale. Un prélèvement retrouve dans les sinus un staphylocoque doré coagulase + (9-6-69).

La malade quitte le Service le 7 Juin 1969.

C)- Elle est revue le 30 Septembre 1969 :

- elle pèse maintenant 48 kgs. 700 et n'éprouve aucun trouble gastrique.

- elle a présenté pendant les vacances deux ou trois épisodes infectieux respiratoires (le dernier avec toux), traités par Vibramycine, puis Sigmamycine.

- le Chloraminophène est continué depuis sa sortie de l'hôpital.

- à l'examen clinique: le foie n'est plus palpable, on ne retrouve aucune adénopathie, mais on palpe toujours une splénomégalie plus latérale qu'antérieure.

- des examens complémentaires sont pratiqués :

- V.S. : 122/128

- N.F.S. : 3.680.000 G.R.

7.600 G.B. :

Polynucléaires..... 76

Lymphocytes..... 22

Plasmocytes..... 2

- "Bilan" hépatique :

cholestérol total..... 2,15 gr./l
thymol.....111
kunkel-zinc.....112
kunkel-phénol..... 67
Hanger.....++++

- Radio pulmonaire :

scissurite gauche (grande scissure) assez importante, opacité mal limitée de la lingula (visible sur le profil) et, sur le cliché de face: opacité régulière, homogène, décroissant progressivement dans sa limite supérieure.

D)- Elle est revue pour la dernière fois le 7-10-69:

Le transit gastro-duodéal montre: une infiltration diffuse des parois gastriques avec, en particulier, un aspect irrégulier de la grosse tubérosité, un aspect rigide du bas-fond gastrique, et une image lacunaire de la région antrale.

La N.F.S. est normale. La malade continue son traitement sans incident.

E)- En Avril 1970, Madame B..... nous informe par lettre que son état demeure satisfaisant, la même thérapeutique étant poursuivie.

*

*

*

CHAPITRE II

D I S C U S S I O N

Notre observation amène à discuter plusieurs diagnostics :

- un réticulosarcome avec dysglobulinémie Ig.M associée;
- l'association d'un cancer gastrique et d'une maladie de Waldenström;
- les localisations pleurales et gastriques d'une macroglobulinémie primitive.

Nous envisagerons cette discussion sous les rubriques suivantes :

- cancer et macroglobulinémie;
- réactions dysglobulinémiques des affections sanguines malignes;
- augmentation des Ig.M globulines dans certaines affections bénignes;
- et, pour terminer, nous étudierons le cas des formes familiales et l'aspect cytogénétique de la maladie.

I.- CANCER et MACROGLOBULINEMIE

Il faut distinguer, en fait, deux éventualités:

- l'association possible d'un cancer et d'une macroglobulinémie, d'une part,
- les dysglobulinémies des cancers, d'autre part.

1°- Cancer associé à une maladie de Waldenström

Il peut arriver que des cancers épithéliaux évoluent chez des sujets porteurs d'une maladie de Waldenström.

Les statistiques de Kappeler, Krebs et Riva (58) sont les plus importantes. Ces auteurs ont observé, parmi 147 observations de maladie de Waldenström, 18 cancers :

- 3 cutanés
- 4 O.R.L.
- 1 pulmonaire
- 1 gastrique
- 2 des voies biliaires
- 1 cancer primitif du foie
- 1 du rectum
- 1 de l'utérus
- 1 de la prostate

Dans la thèse de Basch (6) on trouve 5 cas de cancers sur 42 observations personnelles.

Les différents auteurs retrouvent 10 à 15 % d'association, ce qu'ils jugent anormalement élevé. Mais, pour Olmer et Mongin (84), cette fréquence n'est guère significative si l'on considère une population témoin d'âge égal.

D'autres observations plus récentes sont à signaler:

- Le Beux (60): carcinoïde gastrique
- Seligmann (98): epithelioma dendritique intracanaliculaire du sein
- Laurell et Bolinelli (13 et 14): cancer du poumon
- Wasserman (108): adenocarcinome gastrique
- Olmer (83): cancer primitif du foie
- Samarcq (94): cancer utérin

Il faut, d'ailleurs, remarquer que pour de nombreux auteurs, il semblerait exister une plus grande proportion de cancers chez les sujets atteints de maladies touchant les immunoglobulines. Comme si la plus grande fragilité du bouclier immunitaire était un facteur favorisant la carcinogénèse.

2°- Dysglobulinémie des cancers

Il s'agit, en général, de cancers épithéliaux, à l'électrophorèse desquels on retrouve souvent une hausse des alpha-2 et des gammaglobulines, avec une V.S. élevée.

La constatation d'une réaction macroglobulinémique isolée au cours d'un cancer est beaucoup plus rare. Sa signification est discutée:

- pour les uns, il s'agit de métastases médullaires stimulant la prolifération de cellules lymphoplasmocytaires génératrices de globuline anormale.
- pour d'autres, il faut considérer cette macroglobulinémie comme une paraprotéinose réactionnelle entrant dans le cadre des syndromes paranéoplasiques.

Ailleurs, il s'agit d'une dysglobulinémie majeure. Ainsi, l'observation de Creyssel (35): épithélioma de la base de la langue, avec réaction de Sia positive, et à l'ultracentrifugation, 13 % d'un constituant lourd S: 17,3, la ponction médullaire étant normale.

3°- Dans notre observation

L'association d'un épithélioma gastrique et d'une macroglobulinémie pouvait donc être envisagée au début, la pleurésie étant alors considérée comme métastatique. Mais:

- une évolution aussi lente est tout-à-fait inhabituelle pour un cancer gastrique.
- l'état général, très altéré, de la malade à son entrée dans le Service avait pu faire penser à une néoplasie très évoluée. Mais, alors, l'extension radiologique locale modérée, et l'absence de dissémination manifeste n'étaient pas en faveur de cette hypothèse.
- seuls, en fait, les résultats de la biopsie, et de l'immunoelectrophorèse du liquide intestinal, ont permis de réfuter franchement cette hypothèse.

II.- REACTIONS DYSGLOBULINEMIQUES des AFFECTIONS HEMATOLOGIQUES MALIGNES

L'association d'une infiltration cellulaire de la moëlle et d'une dysglobulinémie n'est pas le seul fait de la maladie de Waldenström. On peut la rencontrer dans d'autres affections hématologiques.

1°- LYMPHO et RETICULOSARCOMES

a)- dans 8 % des cas, une macroglobulinémie peut être observée chez des malades atteints de leucémie lymphoïde chronique ou de lymphoreticulosarcome (Fine - 46 et 47).

b)- Olmer, Mongin et Muratore (84) dans 9 observations de sarcomatose lymphoreticulaire, avec plasmocytose contingente, ont mis en évidence une dysglobulinémie d'importance variable caractérisée surtout par un accroissement de l'Ig.M globuline. (Dans des cas analogues, d'autres auteurs ont décrit d'autres types de perturbation; les travaux de Seligmann (99) ayant retrouvé, tantôt une augmentation des Ig.M, tantôt un accroissement des Ig.A ou des Ig.G.)

c)- l'existence de formes reticulosarcomateuses de la maladie de Waldenström complique encore la discussion.

Waldenström, le premier, a rapporté l'observation d'un malade dont la macroglobulinémie évoluait depuis onze ans et dont la "guérison biologique" a coïncidé avec l'apparition d'un reticulosarcome (106).

Zollinger (110), auquel on doit une remarquable étude anatomopathologique de la maladie de Waldenström, a souligné l'hétérogénéité fréquente de la prolifération cellulaire chez un même malade, avec, parfois, dans le même organe :

- des cellules lymphoplasmatocytaires juxtaposées
- à des images de reticulosarcome.

Basch (7) rapporte l'observation d'un malade dont la macroglobulinémie, restée peu évolutive pendant 3 ans, traitée par le Melphalan puis le Chlorambucil, s'est aggravée secondairement (fièvre, altération de l'état général, extension des adenopathies). Et sont apparues

- dans la moëlle (ponction sternale)
- dans les ganglions (biopsie ganglionnaire)

des images de reticulosarcome juxtaposées à des aspects

lymphoplasmodocytaires typiques. Le malade est décédé 3 semaines plus tard dans un tableau de reticulosarcomatose généralisée avec adenopathies, fièvre, atteinte sévère de l'état général.

Dans le même travail, on trouve un autre cas évoluant différemment: il s'agit d'une forme reticulosarcomateuse d'emblée, stabilisée par la radiothérapie pendant 9 ans. Au bout de ce délai, une aggravation fatale est survenue brusquement.

Seligmann, Flandrin et Ripault rapportent une observation à symptomatologie particulière associant (98 et 48):

- des localisations osseuses importantes
- une évolution fébrile
- une diffusion reticulosarcomateuse très importante à la phase terminale.

Deux remarques sont à faire en ce qui concerne ces formes reticulosarcomateuses de la macroglobulinémie

Même dans les formes reticulosarcomateuses en apparence typiques, on retrouve toujours une prolifération lymphoplasmodocytaire, soit au contact, soit à distance de la prolifération réticulaire dystrophique (98 et 48).

Sur le plan évolutif :

- les formes reticulosarcomateuses d'emblée impriment un cours particulièrement grave à la maladie (Seligmann),
- la transformation reticulosarcomateuse secondaire d'une macroglobulinémie typique correspond à un virage évolutif de mauvais pronostic, et s'accompagne parfois d'une diminution du taux de la macroglobulinémie (Waldenström et Basch).

L'interprétation de tels faits est difficile
(Basch - 6):

- il peut s'agir de la coexistence de deux hémopathies, analogue au syndrome de Richter associant un reticulosarcome et une leucémie lymphoïde chronique.
- on peut y voir la décompensation brutale d'une prolifération cellulaire à la limite de la malignité (avec tous les intermédiaires possibles).

- ou bien, par analogie avec la maladie de Hodgkin, retrouverait-on dans ces cas deux populations cellulaires différentes :
 - des cellules néoplasiques peu nombreuses,
 - des cellules sécrétantes nombreuses, réponse de l'hôte à l'agression, dont la disparition pré luderait à l'invasion par le processus néoplasique (observation de Waldenström).

La défense consisterait en une sécrétion de globuline monoclonale, avec prédisposition génétique. Les formes graves auraient ainsi, d'emblée ou secondairement, une histologie de reticulosarcome, de lymphosarcome ou de plasmocytome.

d)- dans notre observation, les premiers résultats biologiques et cytologiques (examen du liquide et biopsie pleurale, résultats discordants de l'immunoélectrophorèse et de la ponction sternale) pouvaient évoquer le diagnostic de reticulosarcome gastrique ayant essaimé à la plèvre, avec macroglobulinémie réactionnelle.

Mais sont venus infirmer cette hypothèse :

- l'importance de la macroglobulinémie,
- les résultats de la biopsie gastrique,
- et les nouveaux examens du bloc d'inclusion de la biopsie pleurale, retrouvant des cellules lymphoplasmatocytaires, pouvant seulement faire discuter le type cytologique de cette macroglobulinémie: lymphoplasmatocytaire pur, ou reticulosarcomateux.

2°- INFILTRATION LYMPHOÏDE et PIC d'Ig.M PATHOLOGIQUE

a)- La leucémie lymphoïde chronique peut s'accompagner, comme on l'a vu, d'une augmentation des Ig.M globulines. Certes, dans cette affection, la prolifération lymphocytaire monomorphe (petits lymphocytes) s'accompagne d'ordinaire d'un taux d'Ig.M très bas (comme celui des autres immunoglobulines).

En fait, cela ne correspond pas toujours à la réalité :

- car certaines maladies de Waldenström peuvent avoir une infiltration monomorphe (Flandrin et Ripault, 48)
- et, d'autre part, certaines leucémies lymphoïdes chroniques comportent une histologie polymorphe.

Il est probable que les leucémies lymphoïdes chroniques constituent un cadre hétérogène, dont le démembrement permettra peut-être de mieux préciser la place de la maladie de Waldenström au sein des hémopathies lymphoïdes chroniques.

b)- Cela nous amène à évoquer le problème des macroglobulinémies leucémiques :

" Leucémie lymphoïde chronique avec macroglobulinémie ,
" ou maladie de Waldenström à forme leucémique."

- Mallarmé (68 et 69) en fait des formes rapidement évolutives, avec hyperleucocytose allant jusqu'à 60.000, avec des cellules lymphoïdes, histiocytaires, et plasmocytaires panachées. L'allure leucémique peut être réalisée d'emblée ou secondairement, se développant alors progressivement sur le tableau ordinaire de la maladie de Waldenström, donnant ainsi une forme leucémique terminale.

- Basch (6) en rapporte un cas d'évolution rapide, de type cellulaire inclassable, évoquant plutôt une plasmocytose.

- Dans le cas d'Olmer et Mongin (83) il existe un aspect leucosique du sang périphérique (cellules atypiques lymphoïdes). Le décès est survenu après 6 mois d'évolution.

- L'observation de Marchal et Fine (73) est celle d'une leucose à plasmocytes avec macroglobulinémie faisant 2 rémissions sous Prednisone, la 3ème poussée étant mortelle.

3°- MYELOME et MACROGLOBULINEMIE

sont, en principe, deux maladies différentes par les anomalies biologiques et par l'infiltration cellulaire.

Cependant, il a été observé d'incontestables myelomes avec macroglobulinémie. Olmer et Mongin (83) en rapportent 12 cas dans la littérature, avec une

macrebuline S₂₀ supérieure ou égale à 11 % et une histologie typique de myelome. Creyssel (35) rapporte une observation de myelome avec macroglobulinémie.

Il existe des maladies de Waldenström avec altérations osseuses limitées (Bousser, 19 et Layani, 59). Et certaines observations rares comportent:

- l'association à une macroglobulinémie (prouvée par ultra-centrifugation et immunoelectrophorèse)
- d'une infiltration plasmocytaire de la moëlle, soit massive, soit limitée, mais franchement dystrophique, comme l'a rapporté Seligmann (98).

Sur les 3 cas rapportés par Seligmann, 2 associaient une lyse osseuse aussi importante que dans un myelome diffus évolué, une insuffisance médullaire quasi totale et un effondrement des immunoglobulines anormales. La mort est survenue en moins de 2 ans.

Dans ce qu'on pourrait appeler des "myelomes à macroglobuline", il faut remarquer qu'à côté de l'infiltration plasmocytaire, il existe toujours une infiltration lymphocytaire notable, que l'on retrouve dans les observations de Adner (1), Wanner (107), Bothier (16), Raynaud (89), Riva (91) et Marchal (73).

*
* * *

III.- On rappellera, enfin, que l'AUGMENTATION des Ig.M GLOBULINES S'OBSERVENT DANS DE NOMBREUSES AFFECTIONS NON MALIGNES

Cette augmentation peut être observée dans

- le Kala-azar
- les trypanosomiasés. Rappelons, à ce propos, l'observation de B. Dreyfus et C. Laroche (43) :

Il s'agit d'un malade présentant un tableau complet, clinique et biologique de maladie de Waldenström, confirmé par l'histologie. Ce n'est que 6 mois plus tard qu'une trypanosomiasé est mise en évidence. Son traitement entraîne une guérison complète de la macroglobulinémie, tant cliniquement qu'histologiquement (retour à la normale de la ponction sternale). Parallèlement, les constituants lourds ont disparu à l'ultracentrifugation.

- les splénomégalias africaines étudiées dans la thèse de Pelletier (86).
- certaines cirrheses hépatiques : ainsi les observations de Bourrel et Hartmann (18), de Cattani et Vezin (30) et de Varay.

*
* *

IV.- ETUDE CYTO-GENETIQUE et FORMES FAMILIALES

1°- LES ANOMALIES DES CHROMOSOMES

Absentes dans notre observation, elles ont été étudiées par de nombreux auteurs.

Rappelons l'étude récente et complète de Tanzer et Levy (104).

Depuis la convention de Denver en 1961, on classe les chromosomes selon leur longueur, la position du centromère, le rapport entre bras long et bras court, l'existence ou non de satellite, en 7 groupes: de "A" à "G", contenant chacun un certain nombre de paires; le groupe "A" comprenant les 3 premières paires de chromosomes: "grands chromosomes à centromère quasi médian".

En 1961, Bottura (17), dans l'étude des cellules médullaires d'un malade atteint de macroglobulinémie, a découvert un chromosome supplémentaire à centromère assez distal, dont la taille dépassait celle d'un chromosome N° 1.

Différents auteurs ou groupes d'auteurs l'ont décrit; Siebner (101) le désigne ainsi : "chromosome supplémentaire dont la taille est intermédiaire entre les paires 2 et 3 du groupe "A"." Il l'appelle chromosome "E".

Pour tous ces auteurs, il s'agit de mitoses à 47 chromosomes. On le désigne habituellement sous le nom de chromosome "W".

Il est retrouvé dans un pourcentage de cas très variable: 4 fois sur 16 pour Basch (6 et 7), 80 % pour Broustet (22). Et chez un même malade, le pourcentage des cellules présentant un chromosome anormal supplémentaire de grande taille est également extrêmement variable: 55 % pour Bottura (17), 6 cas sur 42 pour Broustet (22), un cas sur 24 pour Tanzer et Levy (104), sans compter les cas entièrement négatifs, malgré l'examen d'un nombre important de mitoses.

Tous ces auteurs ont décrit également un chromosome N° 2 ou N° 1 de grande taille dans des cellules à 46 chromosomes.

En fait, ce fameux chromosome "W" semble variable suivant les publications:

- N° 1 anormal à centromère médian pour Elves (44)
subterminal pour Bottura (17)
dicentrique pour Broustet (22)
- entre N° 1 et N° 3 par la taille, à centromère médian ou acentrique ,
- de plus, on a rencontré à plusieurs reprises des chromosomes anormaux, différents chez le même malade (Broustet).

Les caractéristiques de l'anomalie chromosomique restent donc incertaines et, à plus forte raison, leur interprétation:

- des chromosomes d'aspect analogue ont été trouvés dans des dysglobulinémies, myelomes notamment (Siebner 101), mais aussi dans des affections malignes d'un tout autre ordre.

- à l'origine de cette anomalie, on pense qu'il s'agit d'une modification acquise tardivement, vu le petit nombre de cellules atteintes. Brown et Elves (44), qui rapportent l'observation d'une famille privilégiée, parlent d'un patrimoine génétique particulier au sein duquel cette modification se produirait plus facilement. Mais, Spengler (102) a rapporté le cas de deux jumelles univitellines dont une était atteinte de macroglobulinémie avec anomalie chromosomique, et l'autre était indemne tant du côté protéique que cytogénétique.

Quel pourrait être le rôle essentiel de cette anomalie dans la maladie de Waldenström ?

- On peut penser que les cellules porteuses de l'anomalie sécrètent la macroglobuline, l'immunofluorescence révélant effectivement que, seul, un très petit nombre d'entre elles renferme la macroglobuline. Il n'y a là qu'une hypothèse de travail.

- Elves (44) a observé, en faveur de cette thèse, la diminution, puis la disparition, de cellules à chromosomes anormaux chez un malade dont le taux de la macroglobulinémie avait régressé sous traitement par le Chlorambucil.

- différentes hypothèses peuvent être faites, ce chromosome "W" étant susceptible :

- d'augmenter la production de macroglobuline par la cellule qui le renferme,
- de conditionner la prolifération du clone sécréteur,
- de conférer aux cellules qui le contiennent des caractères de malignité.

D'autres anomalies ont été décrites :

Tanzer et Levy (104) en rappellent quelques-unes : triploïdie 18, trisomie 21, etc..... Si elles peuvent faire discuter le caractère néoplasique de l'affection, elles ne paraissent pas avoir de grande spécificité, encore que Houston ait insisté sur une anomalie un peu particulière du chromosome N° 12.

2°- LES FORMES FAMILIALES

Bien que, dans notre cas, cette enquête n'ait pu être effectuée, elle doit toujours être envisagée car l'existence de telles formes a déjà été signalée.

Rappelons, à ce sujet, les observations de Seligmann (100) et de Massari (75), cette dernière concernant deux frères.

Basch (6), sur 50 membres des familles de 26 malades, retrouve :

- 23 cas avec diminution ou augmentation des Ig.A et des Ig.G
- une macroglobulinémie asymptomatique dans 3 cas constituant autant de formes familiales.

Signalons, d'autre part, la fréquence anormalement grande de la présence d'anti-corps anti-gammaglobuline (facteur rhumatoïde) retrouvée à l'étude systématique des familles de ces malades.

La statistique de Fine (46) montre que, parmi les porteurs de macroglobulinémie, on compte :

- 82 % (121 cas) de macroglobulinémie biologique correspondant à des signes cliniques et cytologiques.
- 6 % de cas comportant une infiltration lymphoïde médullaire sans aucun signe clinique.
- 8 % de cas se rapportant à des malades atteints de leucémie lymphoïde chronique ou de lympho-reticulosarcome, nous l'avons vu.
- 4 % de dysglobulinémie Ig.M chez des sujets ne présentant aucune anomalie clinique ou cytologique, en particulier dans les fratries de sujets atteints de macroglobulinémie.

L'évolution de ces macroglobulinémies asymptomatiques est actuellement impossible à préciser. Chez certains sujets, on assiste à une augmentation progressive du taux de l'Ig.M globuline et à l'apparition d'une infiltration lymphoïde latente.

CHAPITRE III

LES LOCALISATIONS GASTRIQUES

de la

MALADIE de WALDENSTRÖM

Nous rapporterons, d'abord, les quelques observations publiées dans la littérature, avant de faire un commentaire d'ensemble sur ces localisations.

I.- Les OBSERVATIONS

A)- C'est CATTAN et VESIN (29) qui ont rapporté les premiers, en 1959, un cas de macroglobulinémie de Waldenström avec ulcération gastrique spécifique vérifiée histologiquement ;

Il s'agissait d'un malade de 63 ans présentant depuis 4 ans un syndrome douloureux épigastrique, post-prandial, par période de quelques jours, survenant tous les deux ou trois mois, cédant spontanément ou sous l'action des antispasmodiques. Aucun examen radiologique n'avait été fait.

Disparues depuis un an, les douleurs sont réapparues depuis 3 semaines, quand surviennent, en Mars 1958, deux hématémèses. L'examen radiologique pratiqué, dès que possible, montre une niche sus-angulaire de la petite courbure. L'état général est bon, mais on note :

- une micropolyadénopathie
- des protides totaux à 100 gr./l. { Alb. 42
Glob. 58
- des test de floculation normaux
- un cholestérol total à : 0,70 gr./l.

L'examen, en dehors de la polyadénopathie (cervico-axillo-inguinale, indolore, mobile, non indurée) ne retrouve ni hépato-splénomégalie, ni signes hémorragiques. Les examens complémentaires montrent :

- une anémie avec normocytose, et une inversion de la formule blanche
- une diminution globale du complexe prothrombique
- une V.S. à 153/155
- une albuminurie minime (sans protéinurie de Bence-Jones)

L'hyperprotidémie est due à une augmentation des Ig.M globulines, retrouvées en abondance à l'immuno-electrophorèse, avec présence de trois constituants lourds et ultra-lourds à l'ultra-centrifugation (37 %).

Sur le frottis médullaire, il existe un envahissement quasi total par des cellules lymphocytoides; et la biopsie ganglionnaire montre un aspect monomorphe évoquant un lymphosarcome ou une leucosarcomatose.

La ponction-biopsie du foie met en évidence un parenchyme normal mais une infiltration lympho-plasmocytaire des espaces portes.

Un mois de traitement médical (Oxyferriscorbone) n'amenant aucune amélioration radiologique, une gastrectomie est faite en Mai 1958 dans le Service du Professeur Gosset:

- on note la présence de ganglions hypertrophiés le long du pédicule hépatique et un ulcère à l'angle de la petite courbure.
- l'examen histologique de la pièce opératoire montre une infiltration lympho-plasmocytaire du chorion, de la face profonde de la sclérose de la berge de l'ulcère, et de la graisse sous-séreuse. L'ulcère lui-même est typique, avec disparition de la muqueuse et de la musculuse, remplacée par un tissu conjonctif dense et une infiltration cellulaire inflammatoire.
- dans les ganglions, on note des nappes homogènes de cellules lymphocytaires monomorphes pouvant faire évoquer un lympho-sarcome.

Un traitement au Chloraminophène est institué qui améliore l'état général, stabilise les ganglions. Le malade sort un mois plus tard.

B)- DANS LA THESE DE BOTHIER (16) parue en 1961,
on retrouve également un cas de localisation gastrique.

Le malade de 44 ans est hospitalisé en Juin 1958 pour une asthénie.

A 18 ans, il se plaignait déjà de brûlures gastriques survenant lors des repas, non calmées par les aliments.

A 24 ans, tandis que persistent les crampes et les brûlures surviennent des vomissements qui calment les douleurs. Un examen radiologique montre un ulcère (de siège non spécifié). Un traitement médical est institué entraînant une sédation des troubles pendant 8 mois.

En 1939, 8 mois plus tard, survient une perforation de l'ulcère traitée par suture simple, entraînant une accalmie des symptômes pendant 7 mois.

De 1939 à 1953, on assiste à une reprise du syndrome ulcéreux, traité médicalement.

En 1954:

1°- une gastrectomie est décidée devant la persistance des douleurs. C.R. histologique :

" Les fragments examinés ont une muqueuse d'aspect histologique normal là où elle existe, tout en étant le siège d'une inflammation importante, sans signe de malignité. Par contre, il faut souligner l'importance du tissu lymphoïde qui est hyperplasié, occupant par place toute la paroi gastrique. L'aspect histologique permet de penser qu'il s'agit d'un lymphome plutôt que d'un lympho-sarcome."

L'intervention amène une sédation complète.

2°- des épisodes pulmonaires " infectieux, congestifs " répétés, surviennent. La radio montre un aspect de silicose. La bronchoscopie est subnormale mais la biopsie retrouve :

" la présence d'amas de cellules lymphocytaires de type lymphome."

En 1958, ce malade de 44 ans présente : un amaigrissement, une V.S. à 65, une hépatosplénomégalie et des adénopathies axillo-inguinales. Sur la radio pulmonaire on observe des macronodules bilatéraux associés à une infiltration parahilaire due, sans doute, à la silicose. Des examens complémentaires sont pratiqués :

- ponction sternale normale
- hémostase normale
- ponction splénique: cellules reticulolymphoïdes et très nombreux plasmocytes. "Impression de "réticulose lymphocytaire ou de maladie de "Waldenström"."
- à l'électrophorèse: Prot. tot. 91 gr./l. Alb. diminuée, pic gammaglobulinique.
- immunoelectrophorèse: Ig.M globuline typique
- ultracentrifugation: 20 % de 16 à 17 S
20 % de 25 à 35 S

Un traitement au Cortancyl est institué. Après sa sortie, le malade est suivi quelque temps, puis il est perdu de vue.

C)- DANS LA THESE DE BASCH (1966) (6)

deux observations de localisations gastriques sont rapportées.

1°- Celle d'un malade de 65 ans (D.H.):

Depuis 4 ans, de 1951 à 1954, surviennent des crises douloureuses de type ulcéreux, évoluant récemment depuis 3 mois vers un syndrome de stenose. A l'examen, il existe une tumeur étendue palpable épigastrique. Une intervention est pratiquée le 3-8-54 avec le diagnostic de masse épigastrique néoplasique. Une gastrectomie totale est faite. Il n'y a pas eu, malheureusement, de compte-rendu histologique. L'auteur pense, néanmoins, qu'il s'agissait très probablement d'une "tumeur lymphocytaire".

De 1954 à 1958, le malade reprend 12 kgs.

En 1958, des épanchements pleuraux bi-latéraux récidivants apparaissent, ainsi qu'un purpura et des oedèmes, ces derniers motivant l'hospitalisation dans le Service du Professeur Hamburger. Le diagnostic de macroglobulinémie est porté dans ce Service 5 ans 1/2 après l'intervention.

Le malade meurt en 1960 à l'âge de 67 ans. La seule vérification histologique pratiquée porte sur un prélèvement de grêle post-mortem:

" infiltration lymphocytaire nodulaire dans la musculuse et la sous-muqueuse de la paroi digestive."

Il est à noter que, dans ce cas, l'infiltration médullaire et ganglionnaire était minime.

2°- L'autre observation concerne un malade de 56 ans (S.F.)

En 1955, on découvre fortuitement une V.S. élevée.

En 1960, il est traité pour une tuberculose ostéo-articulaire du poignet.

En 1961, la V.S. reste élevée malgré l'évolution favorable de la tuberculose. Cette anomalie fait pratiquer une électrophorèse et une immunoélectrophorèse, permettant de porter le diagnostic de macroglobulinémie asymptomatique.

En Septembre 1965, 10 ans après la constatation d'une V.S. élevée, 4 ans après la mise en évidence de la macroglobulinémie, apparaissent des troubles digestifs : douleurs épigastriques, vomissements, anorexie.

Un examen radiologique montre: une rigidité antrale au niveau de la petite courbure, avec un petit spicule et une image en demi-teinte sur la petite courbure, ce qui fait poser le diagnostic de lymphosarcome.

Le diagnostic est confirmé par l'intervention et par l'examen histologique de la pièce opératoire montrant plusieurs ulcérations de siège pré-pylorique :

- " Infiltration lymphocytaire et lymphoblastique
- " massive de la muqueuse. Dans le reste de la paroi
- " et dans les zones non ulcérées, on retrouve une grande
- " quantité de cellules lymphocytaires, avec quelques
- " éléments plasmocytaires. Il existe des amas lympho-
- " cytaires identiques dans la séreuse, et une atrophie
- " de la muqueuse duodénale.

- " Les ganglions prélevés (epiploïques, coronaires
- " etc...) sont le siège d'une homogénéisation plus ou
- " moins poussée de leur structure, avec disparition des
- " centres clairs et envahissement de la capsule. On
- " trouve dans la plupart des ganglions des plages de
- " substance hyaline."

(En fait, si on se rapporte aux travaux de Flandrin et Ripault (48), les images observées tant au niveau de l'estomac que des ganglions, sont tout-à-fait compatibles avec le diagnostic de maladie de Waldenström.)

L'intervention se termine par une gastrectomie.

La lymphographie évoquait davantage une hyperplasie qu'une hémopathie maligne. La biopsie médullaire a montré une infiltration très modérée.

L'auteur ne donne aucun renseignement sur l'évolution et le traitement de ce malade.

D)- MALLARME, DEBRAY et HARTMANN (67) ont publié en 1967 l'observation d'une maladie de Waldenström à localisations purement gastrique et pulmonaire

Il s'agit d'un malade de 67 ans dont la symptomatologie remonte à 4 ans.

1°- en Mars 1960, il se plaint de douleurs épigastriques vagues et de constipation.

Radiologiquement, on retrouve une lacune de la grande courbure gastrique empiétant sur la face postérieure. L'examen clinique est normal (il n'existe pas de masse abdominale, foie, rate et ganglions sont normaux). La N.F.S. est normale, ainsi que la protidémie (85 gr./l.).

Cependant, contre le diagnostic d'épithélioma gastrique on retient : le bon état général, les gros plis muqueux non déformés en avant de l'encoche radiologique, retrouvés sur tous les clichés. La gastroscopie est normale, et au lavement baryté il n'existe pas d'image de compression extrinsèque.

On décide donc de pratiquer une laparotomie exploratrice : " tumeur de la partie moyenne à forme " infiltrante et peu sténosante, entourée d'un oedème " inflammatoire; il n'y a pas d'adénopathie."

En raison d'une opacité radiologique arrondie du lobe inférieur droit, évoquant une métastase, on renonce à l'exérèse. Il n'a pas été fait de biopsie. On s'en tient au diagnostic de cancer gastrique métastasé au poumon, et on ne doute guère du pronostic.

2°- En Octobre 1962, on observe un syndrome abdominal aigu avec contracture et choc, rétrocedant par aspiration et antibiotiques. La V.S. est à 110/117.

3°- En 1964, 4 ans après les premiers troubles, le malade va bien et a repris 4 kgs. L'image radiologique ne s'est étendue que lentement vers le haut. Par contre, on note la répétition d'épisodes broncho-pleuro-pulmonaires fébriles à répétition. Les recherches de B.K. demeurent négatives. Les images pulmonaires se sont étendues :

Infiltration réticulo-micronodulaire de la base droite avec, par endroits, un aspect aréolaire pseudo-géodique. Puis, un petit épanchement pleural costo-diaphragmatique droit.

Au cours de cette année 1964, différentes complications sont survenues :

- en Juin 1964: un pneumo-thorax spontané gauche résolutif. La constatation d'une V.S. à 120/127 fait pratiquer une électrophorèse (protides totaux: 82,1 gr./l., pic gamma: 30,10 %). Mais, le myelome est écarté devant l'absence de tout signe osseux et rénal, une ponction sternale et une biopsie de la crête iliaque sont normales.
- en Août 1964: surviennent une hématomèse et un moelena durant 3 jours.

4°- En Octobre 1964; il ne s'agit donc ni d'un cancer gastrique, ni d'un myelome. Le malade est réhospitalisé à cause de ce problème de diagnostic. Cette fois-ci, l'état général est altéré. Et la symptomatologie s'est enrichie:

- hématomèses, meloenas répétés,
- amaigrissement,
- fièvre irrégulière autour de 38°,
- anémie importante,
- râles bronchiques bi-latéraux,
- foie, rate, ganglions sont normaux, il n'y a pas de purpura.

De nouveaux examens sont pratiqués:

a)- radio pulmonaire: elle montre une densification et une extension des images de la base droite ainsi qu'un petit épanchement pleural droit, des ganglions inter-trachéo-bronchiques, et une infiltration réticulo-micronodulaire de la base gauche.

b)- l'opacification gastrique montre que l'image lacunaire de la grande courbure s'est étendue vers le haut et que la partie basse de la petite courbure est envahie.

c)- des examens biologiques:

- N.F.S. : pancytopénie,
- l'hémostase est sub-normale, le fibrinogène est normal,
- le myelogramme est quasi normal,
- électrophorèse: protides totaux : 96 gr./l., pic gamma-globulinique: 37 %,
- l'immuno-électrophorèse met en évidence la macroglobulinémie, confirmée par :
- l'ultra-centrifugation qui retrouve 3 pics (S : 16,10, S : 23,5, S : 30,8) constituant 38,5 % de globulines lourdes caractéristiques d'une maladie de Waldenström. (Test de Sia +)

Seule, la biopsie de la tumeur gastrique pouvait apporter la solution du problème :

A l'endoscopie gastrique, on retrouve une énorme masse bourgeonnante, et on pratique une aspiration des sécrétions (la biopsie étant jugée dangereuse, en raison de la tendance hémorragique):

- il n'existe aucune anomalie des cellules épithéliales,
- on note de nombreux amas inflammatoires,
- aucune anomalie suspecte n'est retrouvée sur un volumineux fragment de muqueuse,
- dans le chorion, on note un infiltrat lympho-plasmo-réticulo-histiocytaire bien caractéristique de la maladie de Waldenström.

Le diagnostic étant confirmé, va se trouver renforcé par :

- l'inefficacité des caryolytiques par voie veineuse,
- l'action nette de la cobaltothérapie sur l'estomac et les poumons, ce qui est tout-à-fait inhabituel dans les épithéliomas gastriques.

Après 3 mois d'amélioration, la reprise des poussées infectieuses respiratoires, un épisode intestinal de diarrhée à candida albicans, un abcès de la fesse précipitent le malade dans une cachexie fébrile mortelle: il meurt dans un tableau d'insuffisance respiratoire à la fin de 1965.

E)- Enfin, CACHIN et ROUSSELET (26)

dont nous reprendrons l'observation à propos de localisations respiratoires, ont rapporté un cas dans lequel les lésions gastriques ne furent mises en évidence qu'à l'autopsie.

L'estomac était petit, cartonné, rigide, et sa paroi épaissie était envahie par une infiltration monomorphe de cellules lymphocytoides difficilement classables.

Du vivant du malade, rien n'avait attiré l'attention sur l'estomac.

*
* *

II.- COMMENTAIRES

Avant de faire quelques remarques sur ces lésions spécifiques, il convient de rappeler la possibilité de manifestations gastriques non spécifiques.

A)- LES LESIONS GASTRIQUES NON SPECIFIQUES

1°- Des hématémèses sont signalées par plusieurs auteurs. Mais, bien souvent, elles ne font que s'intégrer dans le syndrome hémorragique de la maladie, et aucune lésion gastrique n'est retrouvée. Ainsi, les observations de : Kappeler, Krebs et Riva (58), Cimer et Mongin (83), Hanlon (54), Aron (3), Garcin (50), et Capocaccia (28), dans lesquelles les examens radiologiques étaient normaux.

La pathogénie de ces accidents est encore imparfaitement élucidée:

- La fibrinopénie signalée par Waldenström (105), à propos de son premier cas, ne semble pas faire partie du tableau habituel de la maladie.

- Une thrombopénie est parfois rencontrée, mais elle est en règle modérée, plus souvent due à un défaut de production qu'à une destruction périphérique. Elle peut être faussement majorée par l'hypervolémie quand celle-ci existe.

- Un allongement du temps de saignement, en l'absence de toute thrombopénie est fréquent. Il est très important, dans ces cas, de faire une étude approfondie de l'hémostase primaire, en particulier, de l'adhésivité des plaquettes aux billes de verre, comme le préconise Seligmann (98). Cependant, cette mesure a rarement été faite.

- Waldenström, d'une part, Tischendorff et Hartmann (55) d'autre part, ont incriminé l'hyperhéparinémie circulante,

- Jean Bernard (12) met en cause une fragilité capillaire liée à la dysprotéïnémie.

- Pour Mallarmé (66) il pourrait s'agir d'une inhibition des différentes étapes de la coagulation par la macroglobuline, à l'instar des macromolécules type Dextran.

Ces hématomésés sont une bonne indication de la plasmaphérèse si elles sont abondantes, récidivantes, si aucune lésion gastrique n'est évidente et si elles s'intègrent dans le cadre d'un syndrome hémorragique plus diffus (accidents sensoriels notamment). Il s'agit d'un traitement d'urgence efficace qui permet de passer un cap critique quand la vie du malade, ou une fonction essentielle, sont menacées.

2°- Des ulcères gastro-duodénaux peuvent également se voir:

a)- Des syndromes ulcéreux sans données anatomiques sont rapportés par Mac Kay (65), Garcin (50), Olmer et Mongin (83) et Lemaire (39).

Le malade de Lemaire présentait depuis 13 ans un syndrome ulcéreux peu net, et radiologiquement une raideur pré-pylorique évoquant un cancer, ainsi qu'une pleurésie spécifique. A l'autopsie, estomac et duodénum étaient normaux.

b)- Cabrera (5) rapporte le cas d'un malade dont l'histoire évolue en 14 mois vers la mort. Ce sujet avait présenté un syndrome abdominal aigu 4 mois 1/2 avant son décès, avec contracture. L'autopsie a montré un ulcère gastrique perforé, bouché par la rate. L'estomac ne présentait pas de lésion spécifique, au contraire de la rate, pénétrée par l'ulcère.

Cet auteur se demande si l'hyperviscosité sanguine de la maladie, en produisant des désordres circulatoires, n'est pas responsable de l'association ulcère gastrique-maladie de Waldenström, qu'il trouve assez fréquente, et qui serait pour lui plus qu'une coïncidence.

c)- La vérification anatomique de l'ulcère a été faite dans les observations de : Bothier (16) à propos d'un ulcère gastrique, Bonera (30 bis) à propos de deux ulcères duodénaux, Michon (73).

Dans tous ces cas, elle n'a pas permis de retrouver d'infiltration spécifique.

Cattan et Vesin (31) rapportent une autre observation dans laquelle une hématomésé conduit à découvrir une image d'ulcère discutable, vérifié par l'autopsie, sans infiltration spécifique.

d)- Enfin, Basch (6) rapporte un cas d'ulcère vraisemblablement cortisonique, découvert par l'examen radiologique systématique.

3°- Dans la thèse de Pelletier (86) on trouve un cas de sténose du pylore non explorée chez un africain.

B)- LES LESIONS GASTRIQUES SPECIFIQUES
de la MACROGLOBULINEMIE

De notre observation et des 6 autres cas rapportés, on peut tirer les enseignements suivants :

1°- La symptomatologie clinique n'a rien de très évocateur:

Il peut s'agir de syndrômes ulcéreux typiques, ailleurs de douleurs épigastriques beaucoup plus vagues et plus suspectes vu l'âge de ces malades.

La sédation par les médications habituelles est toujours transitoire: Cattan et Vesin (29) et Bothier (16).

Les hématomés, précoces (Cattan et Vesin) ou tardives (Mallarmé et Debray), n'ont, elles non plus, rien de bien spécifique, la même remarque pouvant être faite pour la perforation (Bothier).

Il faut, cependant, souligner, dans trois cas, l'ancienneté des troubles subjectifs: 4 ans (Cattan et Vesin) et 19 ans (Bothier), 4 ans également pour un malade de Basch. Mais, on peut penser, dans le cas de Bothier, tout au moins, que l'ulcère précédait la macroglobulinémie.

2°- Radiologiquement, on peut opposer :

- les images ulcéreuses (Cattan et Vesin, Bothier)
- les images néoplasiques (Basch, Mallarmé, et notre observation), tellement évocatrices de cancer qu'aucune vérification histologique n'est jugée nécessaire lorsqu'une laparotomie exploratrice est pratiquée (Basch, Mallarmé, et notre cas).

3°- Là, réside, en fait, l'intérêt de la discussion.

En effet, face à ces images suspectes de néoplasie, on note dans tous les cas :

- l'élévation très importante de la V.S.
- l'état général longtemps conservé,
- l'ancienneté des troubles,
- et, pour Mallarmé, quelques particularités radiologiques (gros plis non déformés autour de la lésion).

C'est dire qu'il est raisonnable, dans de tels cas, de pratiquer une gastroscopie avec biopsie ou aspiration des sécrétions qui permettent de redresser le diagnostic. D'autres examens complémentaires, parmi lesquels une électrophorèse, conduiront à confirmer la macroglobulinémie.

4°- Ces localisations gastriques ne sont pas toujours révélatrices de la maladie.

Ainsi, l'observation de Cachin et Rousselet dans laquelle il est remarquable que des lésions aussi importantes se soient développées à bas bruit et n'aient été mises en évidence qu'à l'autopsie.

Ainsi, également, le 2ème cas de Basch dans lequel le diagnostic porté était celui de lymphosarcome gastrique, co-existant avec une macroglobulinémie asymptomatique, connue depuis 4 ans, et dont les aspects histologiques étaient, en fait, ceux d'une maladie de Waldenström.

5°- La spécificité de ces localisations sera affirmée par :

- l'histologie, bien sûr, qu'elle redresse un diagnostic d'ulcère suspect, résistant au traitement anti-ulcéreux d'épreuve (Cattan et Vesin) ou qu'elle soit une surprise révélatrice du diagnostic de la maladie (Bothier).
- l'analyse immunoelectrophorétique du suc intestinal peut également rendre des services. A notre connaissance, cette recherche n'avait jamais été signalée jusqu'ici dans la littérature. Nous avons pu mettre en évidence la macroglobulinémie sécrétée par la localisation gastrique, confirmant ainsi sa spécificité. La différence avec la macroglobuline sérique s'expliquait probablement, on l'a vu, par un état de polymérisation différente.

CHAPITRE IV

LES LOCALISATIONS PLEURO-PULMONAIRES
de la
MALADIE de WALDENSTRÖM

Elles sont relativement fréquentes, beaucoup plus, en tout cas, que les localisations gastriques. Bollinelli (13 et 14) et Genévrier (51) en ont fait chacun une étude récapitulative récente.

Leur fréquence est chiffrée à :

- 33 % (7 cas sur 21) pour Bothier (16)
- 10 % (2 cas sur 22) pour Moretti ()
- 26 % (11 cas sur 42) pour Basch (6)
- Bollinelli n'en recense que 50 cas sur 300 observations de la littérature (soit 17 %)

On peut les étudier sous 3 rubriques :

- les manifestations infectieuses,
- les différentes localisations spécifiques de la maladie
- et la pathologie respiratoire associée.

I.- LES MANIFESTATIONS INFECTIEUSES

Elles sont favorisées sans doute par le déficit relatif en immunoglobulines "A" et, surtout, "G", et aussi par les lésions spécifiques favorisant la surinfection locale; mais elles sont classiquement moins fréquentes que dans le myélome.

A propos de ce déficit immunitaire, il faut signaler deux intéressantes observations. Elles concernent les difficultés d'immunisation de malades atteints de macroglobulinémie, vis-à-vis de l'anatoxine tétanique dans le cas de Layani (59) et du T.A.B. dans celui de Kappeler (58).

Elles peuvent revêtir tous les aspects :

- bronchites aiguës,
- broncho-pneumopathies avec images radiologiques variées:
 - opacités systématisées,
 - infiltration hilifuge uni ou bi-latérale
 - condensation pseudo-tumorale
- abcès du poumon

Il s'agit, plus souvent, d'infection bactérienne que virale et, plus souvent, de germes Gram + que de germes Gram -, ce qui est habituel au niveau de l'appareil respiratoire.

Elles réagissent généralement bien au traitement dans l'immédiat, mais leur caractéristique principale est de récidiver. Cette tendance aux infections respiratoires récidivantes est à souligner et doit faire rechercher chez un tel malade, au même titre qu'un diabète, une néoplasie locale, etc..... une dysglobulinémie.

II.- LE PROCESSUS SPECIFIQUE d'INFILTRATION

Peut toucher de façon isolée ou associée les ganglions, le parenchyme, les bronches ou la plèvre.

A)- LES LOCALISATIONS GANGLIONNAIRES

Bollinelli (13 et 14) en recense 10 cas dans la littérature. Basch (6) rapporte un cas purement radiologique d'adénopathies médiastinales bi-latérales.

Elles sont, en règle, peu volumineuses, uni ou bi-latérales (Leménager (62), Lemaire et Loeper (64).) Ailleurs, cependant, compressives, pseudo-néoplasiques, pouvant donner des troubles de ventilation: atelectasie (Cohen (33).)

La ponction ganglionnaire faite sous bronchoscopie montre des images d'infiltration lympho-plasmocytaire -(Bollinelli).

B)- LES INFILTRATIONS PARENCHYMATEUSES

Bollinelli en a retrouvé 16 cas.

1°- Les images réalisées sont très variables :

- nodulaires de taille variable, (décrites par Creyssel(35)
- réticulaires,) Fiere (45)
- réticulonodulaires (et Revol (90)
- épaississement de la trame du hile au diaphragme réalisant un aspect de réticulose maligne, décrit par Bothier (16).

De telles images peuvent être :

- localisées (Mallarmé (67), Leménager (62); Bothier retrouve, dans 40 % des cas de localisation respiratoire, une infiltration réticulonodulaire siégeant au lobe inférieur, surtout à droite,
- ou disséminées: des aspects de miliaire en "mie de pain" ont été rapportées par Schmid et Moeschlin (96) et par Furgerson (49). Fiere (45) rapporte l'observation d'une forme micro-nodulaire diffuse avec adénopathie médiastinale posant un problème de diagnostic avec la sarcoïdose, et les pneumoconioses (et l'on a vu chez un malade de Bothier (16) que l'association était possible).

Dans le cas de Furgerson (image miliaire diffuse) l'infiltration fut confirmée par la biopsie pulmonaire, et l'action favorable du Chlorambucil fut signalée.

Il faut souligner que toutes ces images ont une latence clinique remarquable dans la plupart des cas. Ce sont donc des découvertes radiologiques, le plus souvent, faites dans le cadre du bilan d'une macroglobulinémie.

2°- L'observation de Mallarmé (67) est privilégiée en ce sens qu'elle déroule successivement plusieurs types de lésions (suivies radiologiquement pendant 4 ans) :

- d'abord, un nodule unique, bien limité de la base droite, simulant une métastase,
- puis, des opacités réticulonodulaires hétérogènes de la base droite, dont l'extension vers les hiles donne une image comparable à celle de Fiere (45),
- puis, une atteinte de la base gauche à type, d'abord de condensation, ensuite d'infiltration micronodulaire en mie de pain,
- des adénopathies médiastinales apparaissent ensuite, visibles sur les tomographies, s'ajoutant aux images hilifuges réticulonodulaires des deux bases,
- enfin, un pneumothorax spontané avec, comme séquelle de l'atteinte pleurale, un comblement du sinus costodiaphragmatique droit,
- ces remaniements progressifs ont été l'occasion de multiples épisodes fébriles, avec signes d'auscultation des deux bases, comparables à ceux de la dilatation des bronches, et cédant aisément aux antibiotiques.

3°- Les images pseudo-tumorales sont beaucoup plus rares, Genévrier (51) en recense 4 cas :

- a)- un cas de Mannes (72) concerne une image tumorale latéro-trachéale gauche, avec macroglobulinémie, sensible aux corticoïdes.
- b)- un cas rapporté par Aubert (4): opacité du lobe supérieur droit due à une infiltration tumorale de la paroi bronchique, rapportée sans discussion (preuves histologique et biologique) à une maladie de Waldenström.
- c)- un cas de Brocard (21): il s'agit d'une maladie de Waldenström avec atteinte pulmonaire prédominante pendant une longue période:
 - révélée par un tableau d'abcès du poumon correspondant à une infiltration massive d'un lobe, pseudo-tumorale, qui s'est nécrosée en son centre;
 - secondairement est apparue une dissémination micro-nodulaire du reste du parenchyme pulmonaire,
 - et un épanchement pleural.

L'évolution s'est faite sur une dizaine d'années vers un tableau typique hépato-splénomégalique avec hémorragies. L'infiltration de cellules lympho-réticulaires, et à un moindre degré plasmocytaires, touchait la plupart des organes.

- d)- Bollinelli (13 et 14) enfin, rapporte un cas de tumeur lympho-plasmocytaire chez une femme atteinte de macroglobulinémie.

Le diagnostic initialement évoqué était celui de métastase pulmonaire d'un cancer primitif inconnu.

Sous bronchoscopie, la biopsie bronchique est positive, et la ponction biopsie trans-bronchique de la tumeur du lobe inférieur droit montre une nappe cellulaire monomorphe de cellules lympho-réticulaires non plasmocytaires.

Sous Chlorambucil, on observe une régression radiologique très importante, sans modification de l'électrophorèse.

Ces images pseudo-tumorales peuvent donc réaliser (Bollinelli) :

- une masse unilatérale plus ou moins étendue pouvant atteindre le volume d'un lobe, comprimant les bronches, habituellement sans attraction du médiastin,
- des images uni ou bilatérales, symétriques, pseudo-métastatiques telles que les a décrites Mallarmé (67).
- on a vu qu'elles peuvent se creuser et s'infecter donnant un tableau d'abcès du poumon (Brocard), l'intervention ou l'autopsie vérifiant l'infiltration lympho-plasmocytaire.
- elles peuvent disparaître sous traitement (Mannes).

C)- L'INFILTRATION BRONCHIQUE

Elle est également exceptionnelle. Bollinelli (13) en recense 4 cas dans la littérature.

L'observation de Bothier (16), que nous avons reprise en détail à propos des localisations gastriques, est intéressante à signaler : il s'agissait d'un malade chez lequel, à la suite d'infections broncho-pulmonaires répétées, on a pratiqué une bronchoscopie laquelle montrait une muqueuse sub-normale. Mais la biopsie a mis en évidence " des amas de cellules lymphocytaires de type lymphome." Il existait, en outre, une silicose et une localisation gastrique.

Le malade d'Aubert (4) avait eu une vérification postmortem de l'infiltration bronchique.

Bollinelli (13) rapporte, enfin, deux observations personnelles :

- un cas de vérification sur pièce opératoire
- un autre par biopsie sous bronchoscopie .

D)- LES LOCALISATIONS PLEURALES

sont les plus fréquentes des localisations respiratoires.

Bollinelli (13) en a recensé 20 cas.

Les premiers travaux d'ensemble sur ce sujet sont ceux de Schurr et Appel (97) (8 cas sur 187 observations répertoriées), et de Justin Besançon (57) (7 cas sur 54 observations dépouillées).

Nous en verrons successivement les particularités cliniques, puis les points intéressants fournis par les examens de laboratoire.

1°- Les tableaux cliniques réalisés sont très variables, la localisation pleurale pouvant précéder ou annoncer la macroglobulinémie, ailleurs en émailler son évolution.

a)- L'observation de Cachin et Rousselet (26) est intéressante pour deux raisons :

- l'apparition retardée du syndrome biologique
- la localisation gastrique associée

Elle concerne un homme de 59 ans, présentant depuis 6 mois une altération fébrile de l'état général. 8 jours après son hospitalisation apparaît un syndrome d'épanchement liquidien de la base gauche que confirme la ponction. La notion de tuberculose pulmonaire dans les antécédents, jointe aux caractéristiques du liquide, évoquent une pleurésie sero-fibrineuse et font traiter ce malade par des tuberculostatiques.

Un mois plus tard, la persistance de l'épanchement sous traitement et l'altération de l'état général font douter du diagnostic, d'autant que la V.S. est maintenant très élevée (94/121/133) alors qu'elle était de 25/60 un mois plus tôt.

Le liquide s'est modifié dans sa formule: très panachée avec de nombreuses cellules d'aspect réticulaire évoquant un processus lympho-réticulaire malin. La ponction sternale est normale. A l'électrophorèse, les alpha-2 et les gamma-globulines sont augmentées, mais les gamma forment une tache assez diffuse.

Devant l'absence d'arguments décisifs, le traitement anti-tuberculeux est continué. L'état général s'améliore, et l'épanchement se résorbe.

3 mois plus tard, on pratique un bilan hépatique systématique et une électrophorèse. La constatation d'une anomalie du thymol-test, jointe à un pic gamma très net, fait soupçonner une macroglobulinémie, ce que vont confirmer :

- une électrophorèse sur gel d'amidon,
- et, plus tard, l'ultra-centrifugation.

Le syndrome biologique est donc apparu 4 mois après la pleurésie.

8 mois plus tard, le décès survient dans un tableau de cachexie et d'insuffisance cardiaque. A l'autopsie: il existe une infiltration très monomorphe par des nappes cellulaires d'aspect sarcomateux (cellules rondes lymphocytoides) envahissant notamment :

- la plèvre,
- et la paroi gastrique, comme nous l'avons vu.

b)- Ailleurs, la pleurésie est le mode de découverte immédiat de la macroglobulinémie.

Ainsi, l'observation de Pelletier (86), originale par le fait que le malade a été vu initialement pour une pleurésie à pneumocoques:

Dans ce cas, l'asthénie et la V.S. élevée d'emblée avaient attiré l'attention et conduit au diagnostic de maladie de Waldenström.

A l'électrophorèse du liquide pleural, on retrouvait une augmentation des gamma-globulines (mais l'auteur ne précise pas si la macroglobuline a été recherchée dans ce liquide).

Il existait une pachypleurite dont la biopsie fut positive: infiltration lypho-histiocytaire.

Le tableau clinique est bien différent dans l'observation de Justin-Besançon (57) :

Il s'agit d'une pleuro-péricardite dont l'origine tuberculeuse paraît, tout d'abord, évidente.

Mais, la négativité de la cuti-réaction, l'apparition d'adénopathies axillaires devaient ensuite conduire au diagnostic.

Cette observation souligne la possibilité de formes poly-séritiques.

- c)- Mais, très souvent, l'épanchement n'apparaît qu'à un stade avancé de la maladie, dont il ne constitue qu'une péripétie évolutive.

Ainsi, les 3 malades de Basch (6), (dont un avait, par ailleurs, une localisation gastrique) présentaient des épanchements terminaux, uni ou bi-latéraux, récidivants (avec macroglobuline dans le liquide pleural, pour le seul cas où elle a pu être recherchée).

- d)- Les caractères cliniques de tous ces épanchements que l'on peut déduire de ces observations, mais aussi d'autres cas (Michon et Streiff (78) : 3 cas, Debray et Lemaire (39) : un cas, Olmer et Mongin (83) : un cas) sont les suivants :

Epanchements parfois isolés (3 cas sur 7 pour Justin-Besançon-57), souvent associés à une ascite, une péricardite, tenaces, intarissables ou, plutôt, récidivants.

En effet, dans notre observation, dans celles de Cachin (26), Justin-Besançon (57), Olmer et Mongin (83), on peut noter une régression spontanée (qui, si elle se produit sous traitement anti-tuberculeux, contribue à prolonger l'erreur du diagnostic).

Il faut noter, pourtant, que chez notre malade, la régression a peut être été provoquée par la corticothérapie, et qu'il est donc difficile de parler d'une vraie rémission spontanée.

La corticothérapie étant utilisée assez souvent chez des malades présentant une fièvre prolongée ou des épanchements liquidiens, peut-être explique-t-elle une grande partie de ces rémissions dites "spontanées".

Il faut rappeler, enfin, que l'association de ces épanchements pleuraux à des lésions pulmonaires spécifiques de macroglobulinémie est une éventualité fréquente.

e)- Quelques cas particuliers sont à signaler:

- un hydro-pneumothorax, rapporté par Pelletier (86),
- un pneumothorax spontané, dans l'observation de Mallarmé (67),
- un chylothorax, avec aspect lactescent du liquide. Perreau (87) a prouvé par une lymphographie qu'il existait un blocage du canal thoracique par des adénopathies profondes compressives.

Genevrier (51) a publié une observation analogue.

2°- Les caractères du liquide pleural :

a)- Aspect : le plus souvent clair, séro- fibrineux, parfois séro-hémorragique ou opalescent. Rivalta +.

b)- Etude chimique :

La teneur globale en protéines est très élevée :

90 gr./l (Kappeler) (58)
78 gr./l (Mallarmé et Hartmann) (68)
75 gr./l (notre observation)
58 à 90 gr./l (Schurr et Appel) (97)

ailleurs, plus modeste :

42 gr./ (Cachin) (26)
36 gr./ (Mallarmé) (67)
35 gr.l (Debray et Lemaire) (39)

L'analyse quantitative a rarement été pratiquée :

Schurr et Appel (97) retrouvent 33 à 55 % de gamma-globulines. Pelletier (86) rapporte, on l'a vu, une augmentation des gamma-globulines dans son observation de pleurésie à pneumocoques.

Quant à la macroglobuline, elle est retrouvée :

- par Schurr et Appel (97): bêta-2-M globuline 18,5 S ou 19 S à l'ultra-centrifugation,
- par Kappeler (58): 37 gr./l d'un constituant lourd de constante 18,5 S,
- par Basch (6) dans une de ses 3 observations,
- par Debray et Lemaire (39) qui, en comparant les électrophorèses du serum et du liquide pleural, ont retrouvé 2 compositions chimiques analogues.

c)- Etude cytologique

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître la richesse en lymphocytes du liquide de ponction, représentant souvent la quasi totalité des éléments cellulaires: Justin-Besançon (57), Schurr et Appel (97).

Dans le cas de Debray et Lemaire (39), à côté de 85 % de lymphocytes, on note 10 % de lymphoblastes.

Dans l'observation de Cachin (26) on note, d'abord, une large prédominance lymphocytaire (90 % de lymphocytes, 10 % de polynucléaires) avec de nombreuses hématies et quelques cellules endothéliales.

Mais, au bout de 15 jours, le liquide s'est modifié: certes, il existe encore de très nombreux leucocytes (95 % de lymphos., 5 % de polys.) mais, des cellules anormales ont fait leur apparition: monocytoïdes, plasmocytoïdes, et de nombreuses cellules d'aspect réticulaire (dont certaines avaient un aspect bourgeonnant avec des mitoses multipolaires); cela avant que l'électrophorèse ne soit caractéristique.

On ne peut s'empêcher de rapprocher ce cas de notre observation :

- 6 mois avant son hospitalisation, Madame B..... avait 60 % de lymphocytes (et 59 gt./l d'albumine) dans son liquide pleural. Il ne semble pas que des cellules anormales aient été présentes à cette époque.
- Dans la semaine ayant suivi son admission, l'examen du liquide montrait: 46 % de polynucléaires, 17 % de lymphocytes. Il restait 37 % de cellules difficiles à classer, cellules à noyau bourgeonnant et de caractère réticulaire, évoquant un réticulosarcome.

La biopsie pleurale ou la vérification post-mortem confirment, quand elles sont pratiquées, la nature spécifique de la localisation pleurale: Cachin (26), Schurr et Appel (97), et notre observation.

Dans notre cas, il est intéressant de noter qu'à la première lecture de cette biopsie, il s'agissait d'une prolifération de type réticulaire, invasive, évoquant un réticulosarcome. Ce n'est qu'après une recoupe du bloc d'inclusion de la biopsie que :

- " la majorité des éléments n'est plus de nature
- " réticulaire, mais lymphocytoïde ou, même,
- " plasmocytaire, intimement associés à une
- " prolifération réticulaire décrite précédemment."

On pourrait donc parler de forme réticulo-sarcomateuse de macroglobulinémie dont nous avons déjà discuté les particularités, mais il faut noter ici :

- l'absence de potentiel évolutif malin, à moyen terme, du moins,
- le caractère localisé puisque, tant dans la moëlle osseuse qu'au niveau de l'estomac, les images d'infiltration sont celles d'une macroglobulinémie typique.

d)- Etude cyto-génétique

Notons l'intéressante observation de Béraud (11) (Bordeaux) qui a étudié les anomalies chromosomiques au niveau des cellules de l'épanchement, et a retrouvé le chromosome "W" dans plusieurs de ces cellules.

3°- Diagnostic différentiel

Pour Bollinelli (13), la nature de ces épanchements chez un malade atteint de maladie de Waldenström doit faire discuter :

- une pleurésie cardiaque,
- une pleurésie par hypoalbuminémie.

L'étude immuno-chimique du liquide pleural et la ponction biopsie de plèvre doivent permettre de faire la distinction.

III.- LA PATHOLOGIE RESPIRATOIRE ASSOCIÉE

1°- L'association à un cancer du poumon est retrouvée dans 3 cas : Waldenström (106), Laurell (60 bis) et Bollinelli.

Dans cette dernière observation (13), il s'agit d'un épithélioma épidermoïde associé à l'infiltration lymphoïde bronchique dans la pièce d'exérèse (lobe inférieur droit).

2°- Tuberculose :

- le malade de Cachin (26) présentait des antécédents tuberculeux.
- Aron et Vargues (2) rapportent deux cas d'association de tuberculose à une maladie de Waldenström.
- Le cas de Danrigal (37) associait des épisodes respiratoires fébriles hivernaux pendant 12 ans (de 1949 à 1961) et une tuberculose pulmonaire excavée en 1956, guérie par un traitement spécifique.

Le problème de la tuberculose est intéressant, surtout en ce qui concerne les épanchements.

Ceux-ci, en effet, par leur caractère inflammatoire, la lymphocytose, et les antécédents éventuels, seront étiquetés, à tort, tuberculeux (Cachin (26), Justin Besançon (57), et notre observation).

Ce n'est que secondairement, devant la V.S. très augmentée, de façon durable, et la persistance (inconstante) de l'épanchement sous traitement tuberculo-statique, que le diagnostic sera redressé.

3°- D'autres associations sont retrouvées dans la littérature :

- silicose (Bothier) (16)
- pleurésie à pneumocoques (Pelletier) (86)
- pleurésie purulente, emphysème (Aron et Vargues) (2)
- l'association à une bronchectasie:
 - Bollinelli (14) rapporte un cas de bronchectasie localisée au lobe inférieur.
 - l'observation de Rosen et Bouga (92) est celle d'une malade atteinte de "bronchectasie progressive chronique", avec élévation des 19 S globulines, et abaissement des 7 S gamma globulines.

Les auteurs émettent l'hypothèse que la dysglobulinémie, en favorisant la répétition des poussées bronchitiques, est en partie responsable de la bronchectasie.

CHAPITRE V

P R O N O S T I C

et

T R A I T E M E N T

I.- LE PRONOSTIC

A)- LE PRONOSTIC d'ENSEMBLE de la maladie de Waldenström est relativement bon, compte tenu de l'âge moyen des malades.

Certains d'entre eux survivent plus de 10 ans, et le décès est, parfois, dû à une affection sans rapport apparent avec la macroglobulinémie.

1°- Lorsque le décès peut être rapporté à la maladie, plusieurs points sont à souligner :

a)- le mauvais pronostic des formes plasmocytaires ou réticulosarcomateuses et, dans ce dernier cas, il peut s'agir, nous l'avons vu, de formes réticulosarcomateuses d'emblée ou, secondairement, avec virage évolutif brutal.

b)- ailleurs, dans les formes habituelles, il faut distinguer :

- les causes liées à la dysprotéïnémie :

- hémorragies graves, digestives ou neurologiques en particulier, se voyant surtout, semble-t-il, dans les macroglobulinémies importantes;

- insuffisance rénale aiguë qui serait provoquée par la précipitation de véritables thrombi protéiques dans la lumière des capillaires glomérulaires (Seligmann) (98).

- les complications infectieuses terminales graves dont la fréquence particulière au cours des macroglobulinémies est discutée (Meshaka) (77).

- la signification péjorative d'une amylose qu'il faut penser à rechercher dans les formes évoluant longtemps.

c)- Meshaka (77) retient comme éléments du pronostic :

- 3 principaux :

- les formes histologiques particulières, plasmocytaires ou réticulosarcomateuses,

- l'importance de la macroglobulinémie,

- le rôle de l'insuffisance rénale.

- un accessoire: les douleurs osseuses qui doivent faire pratiquer des tomographies. Des images de type lacunaire seraient de nature à orienter le diagnostic et le pronostic, au cas où la preuve histologique d'un éventuel myelome ou réticulo-sarcome ne serait pas faite. De telles images doivent conduire également à la biopsie directe d'une lacune si cela est possible.

Aucune corrélation concernant le pronostic n'existe entre :

- le degré de l'infiltration lymphoïde, qu'elle soit ganglionnaire, superficielle ou profonde, splénique ou médullaire. Néanmoins, l'existence de véritables poussées ganglionnaires peut avoir une signification péjorative.
- l'aspect monomorphe ou polymorphe de l'infiltration, à condition qu'il n'y ait ni cellules réticulaires ni plasmocytes.
- la cytopénie initiale ou évolutive.
- l'âge, en dehors des facteurs occasionnels liés à la sénilité.

2°- Un problème se pose: celui des rémissions spontanées

Un malade de Basch (6) présente une baisse de 50 à 4 gr./l des constituants lourds en 19 jours, après une corticothérapie intense motivée par un ictère transitoire et une affection pulmonaire grave.

Le malade d'Ossermann (85) présente un épisode d'agranulocytose médicamenteuse (Gantrisine) avec anémie, plasmocytose médullaire, et pic gamma-globulinique de 26 gr./l. 3 mois plus tard, après un ictère par hépatite, on observe une disparition de tous ces signes.

Cohen (32), à l'inverse, rapporte une observation dans laquelle l'hépatite a majoré la macroglobulinémie.

C'est un tableau de leucose plasmocytaire avec macroglobulinémie faisant 2 rémissions complètes sous Prednisone, et une troisième poussée mortelle malgré ce traitement, que rapporte Marchal (73).

Dans une observation de Bothier (16) le taux de macroglobuline passe de 17 à 3 % en quelques mois.

Seligmann (99) rapporte la disparition d'une macroglobulinémie asymptomatique chez la mère d'un de ses malades.

Waldenström (106) cite une femme de 80 ans dont la macroglobulinémie disparaît 10 ans après le diagnostic initial.

Tous ces cas démontrent la possibilité de telles rémissions, spontanées ou sous traitement, mais leur mécanisme reste obscur.

Dans notre observation, on peut parler sans exagération d'une rémission spontanée d'environ 9 ans, car nous ne pensons pas que ce sont les injections de Trypanosa qui ont pu influencer sur le cours de la maladie.

B) - INCIDENCE SUR LE PRONOSTIC DES LOCALISATIONS PLEURO-PULMONAIRES ET GASTRIQUES

1° - En ce qui concerne les localisations gastriques

Le malade de Cattan et Vesin (29) présentait des signes gastriques depuis 4 ans quand le diagnostic de maladie de Waldenström fut posé. A sa sortie de l'hôpital, sous Chlorambucil, son état était satisfaisant.

Il est bien difficile de faire coïncider le début de la maladie avec la symptomatologie digestive du malade de Bothier (16). Mais il est raisonnable de la dater d'au moins 4 ans (gastrectomie avec anatomo-pathologie évocatrice en 1954, diagnostic biologique en 1958). Le malade est sorti peu après avec un traitement par la Prednisone.

Le premier malade de Basch (6), avec les mêmes réserves, aurait survécu 9 ans : de 1951 à 1960. En ce qui concerne son deuxième malade, il s'est écoulé 10 ans entre la découverte de la V.S. élevée et la gastrectomie avec examen histologique. Il n'est pas fait état de l'évolution ultérieure.

Dans l'observation de Mallarmé (67), 5 ans se sont écoulés entre l'apparition du syndrome ulcéreux et le décès, survenu un an après la mise en évidence du diagnostic.

Le malade de Cachin (26) est décédé 18 mois après l'apparition des premiers signes généraux, 8 mois après le diagnostic biologique. Encore faut-il rappeler que, dans ce cas, la localisation gastrique totalement latente, ne fut découverte qu'à l'autopsie.

Notre malade présentait des douleurs épigastriques depuis 1957. Six mois après la mise en évidence du diagnostic, soit 12 ans plus tard, elle était dans un état satisfaisant, sous traitement par le Chlorambucil.

On peut donc affirmer que la localisation gastrique en elle-même n'est nullement de mauvais pronostic.

2°- A propos des localisations pleuro-pulmonaires, des remarques identiques pourraient être faites :

Les malades de Mallarmé (67), Basch (6), ont survécu un an environ après la mise en évidence de l'épanchement, la macroglobulinémie évoluant déjà depuis un à cinq ans.

Dans l'observation de Cachin (26) la survie n'a pas dépassé un an après l'épanchement révélateur.

Le malade de Brocard (31) a survécu plus de 10 ans, les lésions pleuro-pulmonaires ayant révélé la maladie.

Le malade de Justin-Besançon (57) est décédé 6 mois après qu'un épanchement pleuro-péricardique ait révélé la maladie. Mais il avait 76 ans, et la mort, consécutive à un épisode grippal aigu, est survenue alors que l'épanchement était résorbé.

Dans notre cas, l'épanchement est survenu un an environ avant que la malade, stabilisée, ne quitte le Service.

On peut donc opposer, mise à part peut-être l'observation de Justin-Besançon :

- le pronostic relativement bon d'une forme à localisation initiale respiratoire révélatrice, qu'il faut opposer
- au pronostic, beaucoup plus réservé, d'une forme évoluée disséminée, avec, entre autres, des localisations pleurales surinfectées.

*
* *

II.- LE TRAITEMENT

(Nous nous inspirons ici des publications de Seligmann (98) et de Meshaka (77))

Il existe maintenant des thérapeutiques efficaces qui permettent, en diminuant la fréquence des complications, de prolonger une évolution déjà spontanément assez longue, dans de nombreux cas.

A)- TRAITEMENT DE LA FORME COMMUNE

Il repose essentiellement sur le Chlorambucil (Chloraminophène) et, dans certains cas, sur le Melfalan.

1°- Le Chlorambucil est le plus efficace et le mieux toléré.

a)- Posologie: 1/10ème de mg./kg./jour, soit, pour un adulte de 60 kgs.: 3 comprimés de 2 mg. par 24 heures. Pour Seligmann (98) :

" On ne peut parler d'échec que devant l'absence de
" résultat satisfaisant au bout d'un an minimum de
" traitement continu. Même, en cas d'action satisfaisante,
" ce serait une erreur de suspendre la thérapeutique car
" une rechute, voire une évolution plus péjorative, est
" alors à redouter. Ces deux raisons militent en faveur
" d'un traitement de longue haleine ininterrompu, adapté
" suivant la tolérance hématologique du malade."

- b)- Tolérance: la tolérance hématologique est bonne dans la grande majorité des cas. On pratiquera un hémogramme tous les 15 jours au début, puis tous les mois (pour Seligmann), et, pour Meshaka (77) : tous les mois, d'abord, puis, tous les deux ou trois mois.

En cas d'insuffisance rénale, on commence avec des 1/2 doses.

Une leucopénie au-dessous de 2.500, une thrombopénie inférieure à 100.000, doivent entraîner une diminution de la posologie et l'adjonction de Prednisone à petites doses. Des chiffres de 2.000 G.B. et de 60.000 plaquettes font discuter l'arrêt du Chlorambucil.

- c)- L'efficacité du traitement se juge sur :

- la diminution du pic globulinique à l'électrophorèse sur papier (faite tous les 3 mois) avec, si possible, une ultra-centrifugation. Il faut exiger une diminution d'au moins 30 % du chiffre initial (pour pallier les variations spontanées et celles dues à la technique de mesure). Il existe un étroit parallélisme (Meshaka) entre la diminution du pic protéique et
- la régression des adénopathies et de l'hépto-splénomégalie si elles existent. Un contrôle lymphographique éventuel des adénopathies profondes pourra être envisagé.
- la diminution du taux des lymphocytes médullaires est moins valable en raison de la dissociation possible entre myelogramme et biopsie médullaire.
- la réparation de l'anémie a été citée.

- d)- Résultats: la diminution du pic d'Ig.M (qui, pour Seligmann (98) n'a jamais disparu) témoigne de la persistance d'une infiltration lymphoïde, qui peut rester latente.

Dans notre observation, la malade étant traitée depuis un an, tolère parfaitement bien le Chlorambucil, son état général est satisfaisant, les hémogrammes répétés sont normaux.

Un recul suffisant manque actuellement pour résoudre le problème de la résistance acquise à ce médicament, et celui d'un retentissement hématologique lointain: aplasie à long terme ?

2°- Le Melphalan peut également être utilisé à petites doses et en traitement continu (2 mg. par 24 heures). Il est, cependant, d'un maniement plus difficile que le Chlorambucil.

3°- Le Cyclophosphamide (Endoxan) a été essayé par certains auteurs avec des résultats variables : Bouroncle (12 bis).

4°- Les indications :

Dans ces formes habituelles, faut-il traiter tous les cas, ou faut-il respecter les formes latentes et les formes communes non compliquées ? On ne peut répondre actuellement à cette question faute de données objectives sur l'évolution comparée de ces cas traités ou non.

On traitera, par contre, sûrement :

- les cas où la macroglobulinémie est élevée, d'emblée ou en cours d'évolution,
- les cas avec anémie importante;
- ceux où l'infiltration lymphoïde est abondante,
- les cas avec insuffisance rénale,
- la cryoglobulinémie à retentissement clinique évident.

B)- TRAITEMENT DES FORMES COMPLIQUEES

Il comprend toujours la chimiothérapie associée à d'autres modalités thérapeutiques.

1°- les anémies sont les complications les plus fréquentes.

Après avoir éliminé une fausse anémie par hémodilution, on discutera, selon les cas :

a)- les transfusions

b)- le traitement martial s'il existe une anémie hypochrome (mais on sait que dans la macroglobulinémie, la sidérémie est souvent abaissée, même en cas d'anémie normochrome).

c)- la corticothérapie :

- à faible dose (insuffisance de production)
- à forte dose (1,5-2 mg./kg.) s'il existe une anémie hémolytique auto-immune; la posologie étant diminuée progressivement au bout de 3 semaines jusqu'à la dose minimum nécessaire.

d)- la splénectomie ne se discute qu'en cas d'échec de la corticothérapie, lorsque des doses trop fortes sont nécessaires pendant une longue durée. Elle est contre-indiquée si la séquestration des hématies marquées au Cr^{51} n'est pas préférentiellement splénique.

2°- la plasmaphérèse :

Sans entrer dans les détails techniques (on les trouve dans l'article de Meshaka : 77), il faut, cependant, souligner l'importance qu'il y a à éviter les variations trop brusques de la volémie chez les sujets artérioscléreux (perfusions compensatrices de sérum physiologique).

Ses indications, par contre, sont à bien connaître : c'est un traitement d'urgence permettant au malade de passer un cap critique, lors des complications brutales de la maladie de Waldenström. :

- manifestations sensorielles oculaires et auditives
- coma paraprotéinique
- hémorragies importantes (en l'absence de thrombopénie causale).

3°- les agents physiques :

Ils ont une action certaine sur les adénopathies et les localisations cutanées (Basch, 6).

Waldenström (106) rapporte une observation dans laquelle la radiothérapie entraîne une disparition des adénopathies et de la splénomégalie, tandis que le taux d'Ig.M globuline passe de 40 à 25 gr./l .

Mallarmé (67) a fait pratiquer une cobaltothérapie successivement sur :

- l'estomac (3.000 r.)
- le poumon droit (3.000 r.)
- le poumon gauche (2.700 r.)

traitement qui a entraîné une réduction partielle mais franche des images radiologiques. Une telle action, dans le cas d'une localisation gastrique, donne un argument de plus en faveur de la maladie de Waldenström, lorsque le diagnostic se discute avec un épithélioma. Dans un cancer gastrique, en effet, une telle régression sous radiothérapie est tout-à-fait inhabituelle.

Il semble donc qu'une telle thérapeutique soit justifiée dans une forme d'allure localisée, avec envahissement médullaire discret, splénomégalie isolée ou localisation uniquement gastrique, par exemple; ce qui n'était pas le cas pour notre observation.

C O N C L U S I O N S

Nous avons observé un cas de maladie de Waldenström qui, pendant douze ans, a pris le masque d'une tumeur gastrique; secondairement, une atteinte pleurale est apparue, et ces deux localisations ont résumé le tableau clinique de la maladie.

Des cas de ce genre sont assez rares. Notre observation constitue la septième publication de localisation gastrique dûment authentifiée de macroglobulinémie. Elle se révèle généralement par des douleurs épigastriques peu caractéristiques et nécessite, pour être affirmée, le recours à la gastroscopie et à la biopsie. Nous avons pu montrer qu'il était également possible de mettre en évidence la globuline pathologique dans le liquide gastro-duodénal. Ce procédé nous semble intéressant en tant que moyen de diagnostic. Il confirme surtout la nature sécrétante de l'infiltrat lymphe-plasmocytaire gastrique et contribue ainsi à une meilleure connaissance de l'affection.

Les localisations pleurales, plus fréquentes, sont particulièrement polymorphes et s'associent généralement à des atteintes broncho-pulmonaires. Leur diagnostic ne peut être fait avec certitude que par la biopsie pleurale.

Ces deux localisations gastriques et pleurales ne modifient pas le pronostic de la maladie.

Vu, le Président de Thèse

Professeur Cl. LAROCHE

Vu, le Doyen Honoraire
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Robert MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1) ADNER P.L.,WALLENIIUS G.,WERNER I.: Macroglobulinemia and myelomatosis
Acta Med.Scand. 1960,168,431
- 2) ARON F.,VARGUES R.,CHARMOT G.,DEU J.,FOUCHET M.,RIGAUD R.: Les Macroglobulinémies.Etude sur 30 cas confirmés par ultra-centrifugation
Presse Med. 1962,70,1071
- 3) ARON F.,VARGUES R.,GROUSSIN P.: Les hémorragies digestives des macroglobulinémies
Arch.Mal.App.Dig. 1964,53,1205
- 4) AUBERT L.,DETOLLE P.,SORS Ch.: Forme broncho-pulmonaire de m. de W.
J.Franc.Med.Chir.Thor. 1962,16,709
- 5) AUZEPY Ph.: Dysprotéïnémies
Rev.Prat. 1963,XIII,29,3545
- 6) BASCH A.: A propos de 42 observations de macrogl. de Waldenström
Thèse Med.Paris 1966, n°800
- 7) BASCH A.: Signes cliniques et radiologiques de la m. de W.
(à propos de 49 observations)
Act.Hématol. 1968,2^e série,89
- 8) BASTIN R.,PETROVER M.,SELIGMANN M.,DANON F.,WACJNER G.,LEGRAIN M.: Ins. rén. aigüe mortelle compliquant une m. de W. avec cryoglobulinémie. Compte-rendu à la Soc.med.Hôp.Paris (séance du 17/2/67). Analyse dans:
Rev.Prat. 1967,XVII,12,1824
- 9) BENDA R.,MOSSE A.: Sur une forme pulmonaire de m. de W.
J.Franc.Med.Chir.Thor. 1962,16,703
- 10) BENVENUTO G.: Para Waldenström syndrom with malignant intestinal neoplasm
Riforma Med.1965,79,365
- 11) BERAUD C.: Anomalies chromosomiques au niveau des cellules d'un épanchement pleural au cours d'une m. de W.
J.Med.Bordeaux 1967,144,1291
- 12) BERNARD J.,INCEMAN S.,ZARA M.,CHRISTOL D.: Dysglobulinémies malignes hémorragipares
Rev.Hématol. 1952,7,264
- 12 bis) BOURONCLE B.A.,DATTA P.;FRAGOLA W.J.: Waldenström's macroglobulinemia; report of 3 patients treated with Cyclophosphamide
J.A.M.A. 1964,189,729

- 13) BOLLINELLI R., CARLES P., DE BOISSEZON J.F., BIERME R., PUJOL M.:
Formes respiratoires de la m. de W.
Rev.med.Toulouse 1968,4,443
- 14) BOLLINELLI R., BOLINELLI M., BIERME R.: Manifestations respi-
ratoires des dysglobulinémies
Poumon et coeur 1966,22,167
- 15) BOTHIER F., MOREL P., CREYSSSEL R., REVOL L., CROIZAT P.:
Considérations cliniques et cytologiques à propos
de 20 cas de macroglobulinémie
Sang 1960,31,414
- 16) BOTHIER F.: La macroglobulinémie essentielle ou maladie de
Waldenström, à propos de 21 cas
Thèse Med.Lyon 1961,n°34
- 17) BOTTURA C., FERRARI I., VEIGA A.A.: Chromosomes abnormalities
in W. macroglobulinemia
Lancet 1961,7187,1170
- 18) BOURREL J., HARTMANN L.: Cirrhoses avec macroglobulinémie
(2 observations)
Ann.Biol.Clin. 1964,22,519
- 19) BOUSSER J., BOIVIN P.: Macroglobulinémie de W.A propos de 2
nouvelles observations
Rev.Hématol. 1957,12,100
- 20) BROCARD H.: Localisations pulmonaires de la m. de W.
Med.Int. 1966,1,711
- 21) BROCARD H., THOYER G., LISSAC J.: M. de W. avec localisations
pulmonaires prédominantes
Bull.Soc.Med.Hôp.Paris 1966,117,559
- 22) BROUSTET P.: Etude cytogénétique de 18 cas de m. de W.
Nouv.Rev.Hématol. 1967,7,(n°6),809
- 23) BURTIN P.: Utilisation de la cystéine dans l'étude immuno-
electrophorétique des serums de macroglobulinémie
Rev.Franc.Et.Clin.Biol. 1961,6,284
- 24) BURTIN P., BUFFE D.: etude en immunofluorescence des ganglions
de la macroglobulinémie de W.
Ann.Biol.Clin. 1962,20,891
- 25) CABRERA A., DE LA PAVA S., PICKREN J.W.: Intestinal localisation
of W.'s disease
Arch.Intern.Med. (Chicago) 1964,114,399

- 26) CACHIN M., ROUSSELET F., GUYET-ROUSSET P., CORCOS W.:
Macroglobulinémie de W. à forme pleurale, apparition
retardée du syndrome biologique
Presse Med. 1963, 71, 2083
- 27) CAGIANUT B.: Le syndrome oculaire de la macroglobulinémie
Ann. Oculist. 1958, 191, 579
- 28) CAPOCACCIA L., TALLARICO P.: On 7 cases of W.'s macroglobulinemia
(duodeno-hemorrhagic type)
Policlinico (Med.) 1961, 68, 285
- 29) CATTAN R., VESIN P., BONNET J.M., HIVET M.: Macroglobulinémie
de Waldenström et ulcération gastrique
Presse Med. 1959, 67, 1068
- 30) CATTAN R., VESIN P., CARASSO R., BURTIN P.: Cirrhose
hépatosplénomégaly avec macroglobulinémie
Rev. Int. Hépatol. 1957, 1, 35
- 30 bis) BONERA E.: Considerazioni su due casi di malattia de
Waldenström
Rassegna di clinica terapia et scienze affini
(Torino) 1960, 36, 314
- 31) CATTAN R., VESIN P., MILSTEIN J., MONSUS J., BISMUTH V.:
Macroglobulinémie de W., formes frustes et limites
Sang 1960, 31, 454
- 32) COHEN S., SOLOMON A., PARONETTO F., POPPER H.: Subacute
hepatitis in W.'s macroglobulinemia
Amer. J. Med. 1963, 34, 256
- 33) COHEN R.J., BIHANNON R.A., WALLERSTEIN R.O.: Waldenström's
macroglobulinemia; a study of ten cases
Amer. J. Med. 1966, 41, 274
- 34) COSTE F., DELBARRE F.: Paraprotéinose paranéoplasique
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1963, 79, 1169
- 35) CREYSEL R., MOREL P., FAYOLLE J., CARRAZ M., COULON P.:
Contribution à l'étude de la macroglobulinémie de
Waldenström; à propos de 8 observations
Pathol. Biol. 1957, 5, 2060
- 36) CLINE M.J., SOLOMON A., BERLIN M.I., FAHEY J.L.: L'anémie dans
la macroglobulinémie
Amer. J. Med. 1963, 34, 213

- 37) DANRIGAL A., RICHIER J.L., CHEVREL M.L., CORMIER M.:
Pneumopathie récidivante et maladie de Waldenström
J.Franc.Med.Chir.Thor. 1962,16,723
- 38) DAWBORN J.K.: Macroglobulinemia and severe intestinal
hemorrhage in lymphosarcome
Med.J.Austria 1961,48,515
- 39) DEBRAY J., LEMAIRE A.: Particularités cliniques, hématologiques
et biologiques de 2 cas de macroglobulinémie
Sang 1960,31,447
- 40) DE REN J., WAYOFF M., GRILLIAT J.P., SIMON A.: Infiltration
lymphomateuse maligne des voies aéro-digestives
supérieures et macroglobulinémie
Ann.O.R.L. 1960,77,878
- 41) DERYCKE R., FINE J.M.: Dysglobulinémies essentielles chez
le sujet âgé
Nouv.Rev.Franc.Hématol. 1965,5,729
- 42) DREYFUS B., NENNA A., SAMARCQ P.R., FRANÇOIS P.: Etude
cytologique de la maladie de Waldenström
Sang 1960,31,387
- 43) DREYFUS B., LAROCHE C., FRITEL D., NENNA A., SCHNEIDER J.:
Trypanosomiasse responsable d'une maladie de Waldenström
Presse Med. 1960,68,590
- 44) ELVES M.W., ISRAEL M.C.G.: Chromosomes and serum proteins;
a linked abnormality
Brit.Med.J. 1963,2,1024
- 45) FIERE H.: Contribution à l'étude de la macroglobulinémie
de Waldenström (à propos de 8 cas)
Thèse Med.Lyon 1957,n°159
- 46) FINE J.M.: Diagnostic bio-chimique et immunologique du
myélome et de la maladie de Waldenström
Rev.Prat. 1968,XVIII,11,1665
- 47) FINE J.M., ENNUYER A., HELARY J., RIDREMEON I.T.J.:
2 cas de sarcome avec macroglobulinémie
Nouv.Rev.Franc.Hématol. 1964,4,375
- 48) FLANDRIN G., RIPAUT J.: Etude cytologique et histologique
de l'infiltration lymphoïde de la maladie de Waldenström
Act.Hématol. 1968,2^e série,70

- 49) FURGERSON W.B., BACHMANN L.B.Jr., OTOOLE W.F.: Waldenström's macroglobulinemia with diffuse pulmonary infiltration; lung biopsy and response to Chlorambucil therapy
Amer.Rev.Resp.Dis. 1963,88,689
- 50) GARCIN R., MALLARME J., RONDO T.P.: Forme névritique de la macroglobulinémie de Waldenström
Bull.Soc.Med.Hôp.Paris 1958,74,562
- 51) GENEVRIER A.: Manifestations pulmonaires de la maladie de W.
Cahiers Col.Med.Hôp.Paris 1969,7
- 52) GIROGUY M.: A propos d'un cas de macroglobulinémie de Waldenström ; contribution à l'étude des épanchements séreux des hémopathies
Thèse Med.Paris 1958, n° 398
- 53) HABICH H., HASSIG A.: Essai d'analyse antigénique des paraprotides dans la macroglobulinémie de Waldenström
Vox Sanguinis 1953,3,88
- 54) HANLON D.G., BAYRD E.D., KEARNS T.P.: Macroglobulinémie (4 cas)
J.A.M.A. 1958,167,1817
- 55) HARTMANN L., FILITTI A., WARUNGER H., LELCEIRE P., ARDAILLON N., BOIVIN P.: Etude biologique des macroglobulines sériques
Sang 1960,31,491
- 56) HARTMANN L., BOIVIN P., FAUVERT R.: Macroglobulines et Macroglobulinémies
Exposés annuels de biochimie médicale (Masson) 1957,2,13
- 57) JUSTIN-BESANCON L., PEQUIGNOT H., GIROGUY M., BARILLON A.: La macroglobulinémie primitive et les épanchements séreux des hémopathies
Sem.Hôp.Paris 1959,31,159
- 58) KAPPELER R., KREBS A., RIVA G.: Klinik der makroglobulinämie. Beschreibung 21 fällen und uebersicht der literatur in makroglobulinämie Waldenström
(un vol.) Benno Schwabe und Co.edit. 1958
(Basel, Stuttgart)
- 59) LAYANI F., ASCHKENAZY A., BENGUI A.: Macroglobulinémie avec lésions du squelette
Presse Med. 1955,3,44
- 60) LE BEUX Y.: Contribution à la structure anatomo-pathologique de la maladie de Waldenström
Thèse Med.Paris 1962, n° 634
- 60 bis) LAURELL A.H.F.: Ultracentrifugation studies of M-components
Acta Med.Scand. 1961,170,suppl. 367,69 et 97

- 61) LE BEUX Y., GANTHER P.: Etude histologique et cytologique de la maladie de Waldenström (à propos de 8 cas)
Ann. Ana. Path. Paris 1963, 8, 377
- 62) LEMENAGER J., ROUSSELOT J., PELLET M., LANIECE M.: Macroglobulinémie de Waldenström avec localisations médiastino-pulmonaires
J. Franç. Med. Chir. Thor. 1963, 17, 625
- 63) LEREBoullet J., ESCOUROLLE R.: Lésions nerveuses de la maladie de Waldenström
Rev. Prat. 1963, XIII, 30, 3584
- 64) LOEPER J., LEMAIRE A., DEBRAY J.: Dysglobulinémie maligne hémorragipare à type de réticulo-plasmocyto-sarcome
Sang 1960, 31, 459
- 65) MACKAY I.R., TAFT L.I., WOODS E.F.: Clinical features and pathogenesis of macroglobulinemia
Brit. Med. J. 1957, 96, 562
- 66) MALLARME J.: Etude d'ensemble des lymphomes malins
Rev. Prat. 1964, XIV, 13, 1713
- 67) MALLARME J., DEBRAY C., HARTMANN L., ROBERT P.E., MARCHE C., PIARD A., CHEMALY A.: Maladie de Waldenström à localisations purement gastrique et pulmonaire
Presse Med. 1967, 75, 701
- 68) MALLARME J., HARTMANN L., BOIVIN P., ORCEL L., FAUVERT R.: La macroglobulinémie de Waldenström
Pathol. Biol. 1957, 5, 1519
- 69) MALLARME J.: Pathogénie de la maladie de Waldenström
Sang 1960, 31, 471
- 70) MALLARME J., AUZEPY P.: Etude cytologiques des dysprotéinémies au microscope optique
Ann. Biol. Clin. 1962, 1, 10
- 71) MANCINI G., CARBONARA A.O., HEREMANS J.F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion
Immunochemistry 1965, 2, 235
- 72) MANNES P.: Un cas de dysglobulinémie avec tumeur thoracique
J. Franç. Med. Chir. Thor. 1962, 16, 101
- 73) MARCHAL G., FINE J.M.: Macroglobulinémie dans un cas de leucose plasmocytaire
Presse Med. 1962, 70, 425
- 74) MARTIN N.H., CLOSE H.G.: Macroglobulinemia
Lancet 1957, 273, 8

- 75) MASSARI J., FINE J.M.: Waldenström's macroglobulinemia observed in two brothers
Nature 1962, 196, 176
- 76) MAWAS C., BURTIN P.: Les immunoglobulines humaines
Rev. Prat. 1968, XVIII, 11, 1647
- 77) MESHAKA G.: Eléments de pronostic et traitement de la maladie de Waldenström
Act. Hématol. 1968, 2^e série, 99
- 78) MICHON P., STREIFF F.: Macroglobulinémie de Waldenström (un vol.) Masson edit. 1959
- 79) MICHON P., LARCAN A., STREIFF F.: Etude clinique de la macroglobulinémie de Waldenström
Sang 1960, 31, 369
- 80) MOESCHLIN S.: Macroglobulinemia Waldenström with miliary lung infiltration and terminal plasmacell-leukemia (Chlorambucil induced clinical remission despite autoradiographically persistent DNA and RNA synthesis)
Acta Med. Scand. (suppl. 179) 1966, 445, 154
- 81) MURATORE R., MONGIN M., OLMER J.: Le foie dans les dysglobulinémies primitives
Rev. Internat. Hépatol. 1962, 12, 811
- 82) NIELSEN Hb., BRUZELIUS K.: Pulmonary manifestations in a patient with Waldenström's macroglobulinemia
Ugeskr. Laeg. 1966, 10, 1008 (Danemark)
- 83) OLMER J., MONGIN M., MURATORE R., DENIZET D.: Etude de 7 cas personnels de macroglobulinémie de Waldenström
Sang 1960, 31, 415
- 84) OLMER J., MONGIN M., MURATORE R., DENIZET D.: Myelomes, macroglobulinémies et dysglobulinémies voisines (un vol.) Masson edit. 1961
- 85) OSSERMANN E.F., TAKATSUKI K.: Considerations regarding the pathogenesis of the plasmocytic dyscrasion (Xth. congress of Stockolm)
Series haemotologica 1965, 4, 28
- 86) PELLETIER F.: A propos de 29 observations de maladie de Waldenström
Thèse Med. Paris 1963, n° 455

- 87) PERREAU P., JOUBAUD A. et F., VERNIN H.: Chylothorax au cours de la maladie de Waldenström
Presse Med. 1965, 73, 1641
- 88) RAUBER G., MARTIN M.E., MACINOT C.: Maladie de Waldenström; étude spéciale des manifestations viscérales
Ann. Ana. Path. Paris 1963, 8, 159
- 89) RAYNAUD R., BROCHIER M., GRIGUER P., TADEI A.: Sur un cas associant la maladie de Kahler et la macroglobulinémie
Sang 1959, 30, 822
- 90) REVOL L., CREYSSEL R., MOREL P., GAUTHIER H.: Deux cas de macroglobulinémie de type Waldenström
Lyon Med. 1956, 196, 533
- 91) RIVA G.: Makroglobulinämie Waldenström
un vol. (183 p.) Benno Schwabe et Cie édit. 1958 (Bâle)
- 92) ROSEN F.S., BOUGA J.A.: Dysgammaglobulinémie acquise, élévation des 19 S gamma-globulines et abaissement des 7 S gamma-globulines chez une femme atteinte de bronchectasie progressive chronique
New England J. Med. 1963, 269, 1336
- 93) SALVATI F.: Localisation au système respiratoire de la maladie de Waldenström
Ann. Ist. Forlanini 1963, 23, 361
- 94) SAMARCQ P.: Anatomo-pathologie de la maladie de Waldenström
Sang 1960, 31, 473
- 95) SCHAUB F.: Présence simultanée de la macroglobulinémie de Waldenström et de tumeurs malignes
Schweiz Med. Wschr. 1953, 83, 1256
- 96) SCHMID Jr., MOESCHLIN S.: Clinical and radio-autographic studies of a Waldenström's macroglobulinemia (miliary lung form)
Med. Klin. 1964, 59, 401
- 97) SCHURR P., APPEL L.: Waldenström's macroglobulinemia with pleural effusion
New-York J. Med. 1961, 61, 2431
- 98) SELIGMANN M., BASCH A.: Macroglobulinémie de Waldenström
Rev. Prat. 1968, XVIII, 11, 1695

- 99) SELIGMANN M.: Anomalie des immunoglobulines dans la
maladie de Waldenström
Act.Hématol. 1968, 2^e série, 63
- 100) SELIGMANN M.: Beta-2 macroglobulinémie familiale
Rev.Franc.Et.Clin.Biol. 1962, 7, 1107
- 101) SIEBNER H., SPENGLER G.A., BUTLER R., HENI F., RIVA G.:
Chromosomanomalies bei paraproteinämie
Schweiz Med.Wschr. 1965, 95, 1767
- 102) SPENGLER G.A., ROULET D.L.A., RICCI C., SCHNIDER V., SCHOOP W.,
KAPPELER R., RIVA G.: Paraproteinemia in chronic lymphadenosi
Schweiz Med.Wschr. 1961, 91, 984 et 91, 1025
- 103) TOLOT F., MEUNIER P., MOREL P.: Macroglobuline thermo-
coagulable (pyroglobuline) dans un cas de maladie de
Waldenström révélée par des complications infectieuses
pulmonaires répétées
Lyon Med. 1966, 216, 423
- 104) TANZER T., LEVY D.: Anomalies des chromosomes dans la
macroglobulinémie de Waldenström
Act.Hématol. 1968, 2^e série, 109
- 105) WALDENSTRÖM J.: Incipiens myelomatosis or "essential"
hyperglobulinemia with fibrinogenopenia. A new syndrom?
Acta Med.Scand. 1944, 117, 216
- 106) WALDENSTRÖM J.: Macroglobulinémie. VI^e congrès européen des
Sociétés Hématologiques. Copenhague, août 1957. Analyse dans:
Presse Med. 1957, 65, 1913
- 107) WANNER VON J., SIEBENMANN R.: Über eine subakute verlaufende
osteolytische form der makroglobulinämie Waldenström
mit plasmazellen leukämie
Schweiz Med.Wschr. 1957, 87, 1243
- 108) WASSERMANN L.R., GELIN G., LEE S., WEISSMANN G., GINSBERG S.,
ZAR F.G.: Aspects cliniques et morphologiques de la
macroglobulinémie de Waldenström (à propos de
10 observations inédites)
Sang 1958, 29, n°8, 101
- 109) WEIL H., HERZOG W., LICHT W.: Unusual pleural course of W's m.
Deutsche Med.Wschr. 1967, 92, 1909
- 110) ZOLLINGER H.: Die pathologische anatomie der makroglobulinämie
Waldenström
Helv.Med.Acta 1958, 25, 153
(résumé dans l'article de SAMARCQ P.: 94)

